ÜBER TETRAHYDROTHIOPHEN–2, 4–DIONE

Dietrich Breternitz

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546027_0012

ÜBER TETRAHYDROTHIOPHEN-2,4-DIONE

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Fakultät für Chemie und Pharmazie

der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Dietrich Breternitz

aus Ranis

München 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H.-D. Stachel
2. Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden

Tag der mündlichen Prüfung: 5. Juli 1972

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

Meiner Mutter und
meiner Frau
gewidmet

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. Hans-Dietrich Stachel

angefertigt.

Für die stets großzügige Förderung und Unterstützung dieser Arbeit spreche ich Herrn Professor Dr. H.-D. Stachel meinen herzlichen Dank aus.

Inhaltsverzeichnis

Allgemeiner Teil

		Seite
1.	Einleitung	3
2.	Struktur von 5-unsubstituierten Thia-tetronsäuren	6
2.1	Thia-tetronsäure-3-carbonsäureäthylester	6
2.2	3-Acetyl-thiatetronsäure	8
2.3	Thia-tetronsäure	12
3.	Reaktionen von 5-unsubstituierten Thia-tetronsäuren	14
3.1	Umsetzung der 3,5-unsubstituierten Thia-tetronsäure	14
3.2	Reaktionen der 5-unsubstituierten Thia-tetronsäuren mit Aminen	22
3.3	Reaktion mit Alkoholat	30
3.4	Cyclisierungen mit bifunktionellen Aminen	34
4.	Struktur und Reaktionen von 5-Aryliden-thiatetronsäuren	39
5.	Struktur und Reaktion von 2-Imido-thiatetronsäure	52
6.	Zusammenfassung	55
	Literaturverzeichnis	56

Experimenteller Teil

1.	3-Acetyl-4-hydroxy-2,5-dihydrothiophen-2-on (1)	62
2.	4-Hydroxy-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäuremethylester (2)	62
3.	4-Hydroxy-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (3)	63
4.	5-Benzyliden-1,3-thioxolan-4-on (4)	63
5.	5-Benzyliden-4-hydroxy-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäure-äthylester (5)	64
6.	3-Acetyl-5-benzyliden-4-hydroxy-2,5-dihydrothiophen-2-on (6)	65
7.	4-Methoxy-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (7)	65

Seite

8. 3-Acetyl-4-methoxy-2,5-dihydrothiophen-2-on (8) 66
9. 4-Hydroxy-2,5-dihydrothiophen-2-on (9) 66
10. 3-(2-Oxo-2,5-dihydrothien-4-yl)-4-hydroxy-2,5-dihydrothiophen-2-on (10) 67
11. 3-(2-Oxo-2,5-dihydrothien-4-yl)-4-methoxy-2,5-dihydrothiophen-2-on (11) 67
12. 2,6-Bis-merkaptomethyl-4,4-dimethyl-pyran-3,5-dicarbonsäure-bis-thiolacton (12) 68
13. 3,3'-Methylenbis-(4-hydroxy-2,5-dihydrothiophen-2-on) (13) 68
14. 3,5-Bis-(dimethylaminomethylen)-tetrahydrothiophen-2,4-dion (14) 69
15. 5-Dimethylaminomethylen-4-methoxy-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (15) 70
16. 5-Dimethylaminomethylen-3-hydroxymethylen-tetrahydrothiophen-2,4-dion (16) 70
17. 2-Oxo-4-phenylhydrazino-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäure-äthylester (18) 71
18. 4-Äthylamino-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthyl-ester (19) 72
19. 4-Benzylamino-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäure-äthylester (20) 72
20. 4-Aziridino-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthyl-ester (21) 73
21. 4-Methoxy-2,5-dihydrothiophen-2-on (22) 73
22. 4-Piperidino-2,5-dihydrothiophen-2-on (23) 74
23. 4-Benzylamino-2,5-dihydrothiophen-2-on (24) 74
24. 4-Morpholino-2,5-dihydrothiophen-2-on (25) 75
25. 3-Acetyl-4-piperidino-2,5-dihydrothiophen-2-on (26) 75
26. 3-Acetyl-4-benzylamino-2,5-dihydrothiophen-2-on (27) 76

Seite

27. 3-(2-Aza-1-phenyl-but-2-en-3-yl)-4-benzylamino-2,5-dihydrothiophen-2-on (28) 77
28. 3-(1-Benzylamino-äthyliden)-tetrahydrothiophen-2,4-dion (29) 77
29. 3-(1-Anilino-äthyliden)-tetrahydrothiophen-2,4-dion (30) 78
30. 3-(1-Äthylamino-äthyliden)-tetrahydrothiophen-2,4-dion (31) 78
31. Natriumsalz von 2-Hydroxy-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäure-äthylester (32) 79
32. 2-Hydroxybenzoyl-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäureäthylester (33) .. 80
33. 3-[1-(2-Amino-phenylimino)-äthyl]-4-hydroxy-2,5-dihydro-thiophen-2-on (34) 80
34. 10-Oxo-2,10-dihydrothieno-[6,7-c]-9-methyl-benzo[2,3]-3H-1,4-diazepin (35) 81
35. 2,7-Bis-(4-hydroxy-2-oxo-2,5-dihydrothien-3-yl)-3,6-diaza-octadien-2,6 (36) 81
36. 6-Merkaptomethyl-4-methyl-2-phenyl-pyrimidin-5-carbonsäure-thiolacton (38) 82
37. 4-(Carboxamidomethyl-amino)-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (40) 83
38. 8-Oxo-2,8-dihydrothieno-[6,7-c]-3H,6H-1,4-diazepin-5,7-dion (41) 83
39. 5-Cinnamyliden-4-hydroxy-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (42) 84
40. 5-Benzyliden-4-methoxy-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (43) 85
41. 5-Cinnamyliden-4-methoxy-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (44) 85
42. 4-Aziridino-5-benzyliden-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (45) 86
43. 4-Benzylamino-5-benzyliden-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (46) 86

Seite

44. 4-Aziridino-5-cinnamyliden-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (47) 87
45. 4-Benzylamino-5-cinnamyliden-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (48) 87
46. 5-Benzyliden-4-hydroxy-2,5-dihydrothiophen-2-on (49) 88
47. 5-Cinnamyliden-4-hydroxy-2,5-dihydrothiophen-2-on (50) 88
48. 5-Cinnamyliden-4-methoxy-2,5-dihydrothiophen-2-on (51) 89
49. 3-(5-Cinnamyliden-2-oxo-2,5-dihydrothien-4-yl)-5-cinnamyliden-4-hydroxy-2,5-dihydrothiophen-2-on (53) 89
50. 5-Cinnamyliden-3-isopropyliden-tetrahydrothiophen-2,4-dion (54) ... 90
51. 5-Benzyliden-3-isopropyliden-tetrahydrothiophen-2,4-dion (55) 91
52. 5-Benzyliden-3-cyclopentyliden-tetrahydrothiophen-2,4-dion (56) 91
53. 3,3'-Methylenbis-(5-benzyliden-4-hydroxy-2,5-dihydrothiophen-2-on) (57) 92
54. 3,5-Di-benzyliden-tetrahydrothiophen-2,4-dion (58) 92
55. 5-Cinnamyliden-3-(3-indolyl-methylen)-tetrahydrothiophen-2,4-dion (59) 93
56. 5-Cinnamyliden-3-(3-hydroxy-4-methoxy-phenylmethylen)-tetrahydrothiophen-2,4-dion (60) 93
57. 3,5-Di-cinnamyliden-tetrahydrothiophen-2,4-dion (61) 94
58. 5-Benzyliden-3-dimethylaminomethylen-tetrahydrothiophen-2,4-dion (62) 94
59. 5-Benzyliden-3-hydroxymethylen-tetrahydrothiophen-2,4-dion (63) ... 95
60. 3-(5-Benzyliden-2,4-dioxo-tetrahydrothienyl-3-methylen)-5-benzyliden-4-hydroxy-2,5-dihydrothiophen-2-on (64) 95
61. 2-Benzyliden-4-oxo-2,4-dihydrothieno-[5,6-c]-5-methyl-pyron-7 (65) 96
62. 2-Benzyliden-4-oxo-2,4-dihydrothieno-[5,6-c]-6-chlor-5-methyl-pyron-7 (66) 97

Seite

63. 2-Dimethylaminomethylen-7-oxo-2,7-dihydrothieno-[5,6-c]-6-methyl-4-phenyl-pyrimidin (67) 97

64. Natriumsalz von 2-Carbonyläthoxy-4-merkapto-3-methoxy-5-phenyl-2,4-pentadiensäureäthylester (68) 98

65. 2-Amino-4-oxo-4,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (69) 98

66. 5-Dimethylaminomethylen-2-dimethylaminomethylen-imino-4-oxo-4,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (70) 99

ALLGEMEINER TEIL

1. Einleitung

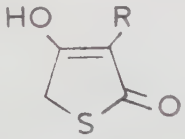
Tetrahydrothiophen-2,4-dione, die enolisieren können, bezeichnete E. Benary[1] als "Thio-tetronsäuren" I in Analogie zu den von R. Anschütz und R. Böcker[2] synthetisierten Tetramsäuren II und den schon länger bekannten Tetronsäuren III.

I X = S
II X = NH
III X = O

Der Gebrauch des Trivialnamens anstelle der systematischen Bezeichnung ist durchaus angebracht, weil als Folge weitgehender Enolisierung der Verbindungen sowohl typische Thiolacton- als auch Ketoneigenschaften fehlen. In der Literatur sind eingehende Untersuchungen über die Verhältnisse bei den Tetramsäuren II und Tetronsäuren III zu finden[15, 20]; die Lücke wird durch die im Folgenden beschriebenen Untersuchungen über "Thio-tetronsäuren" geschlossen.

Entsprechend der bei Heterocyclen üblichen Nomenklatur wird hier der Bezeichnung "Thia-tetronsäure" der Vorzug gegeben.

Die erste Thia-tetronsäure (I, R=CN) erhielt E. Benary bei der Umsetzung von Chloracetyl-cyanessigester mit Kaliumhydrogensulfid[3]. Durch Acylierung der Anionen von ß-Dicarbonylverbindungen mit Acetylthioglykoylchlorid und Behandeln des Reaktionsproduktes mit Natronlauge stellte Benary[4-6] weitere Thia-tetronsäuren her. Auf diese Weise wurden die Verbindungen 1-3 erhalten:



1-3

1 R = $COCH_3$
2 R = CO_2CH_3
3 R = $CO_2C_2H_5$

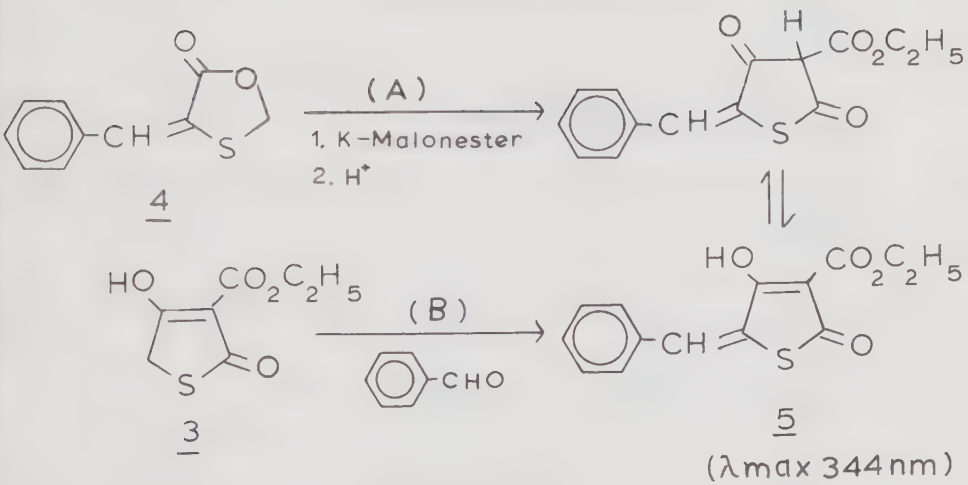
Nach den ersten Syntheseversuchen[7] schwand das Interesse der Chemiker an den Thia-tetronsäuren. Bedeutung erlangten sie erst wieder, als man[8-11] 5-Aryliden-thiatetronsäuren synthetisierte und pharmakologisch wirksame Substanzen mit immunsuppressiven, antiallergischen und entzündungshemmenden Eigenschaften erhielt.

Die Herstellung von 5-Aryliden-thiatetronsäuren erfolgte durch Aldolkondensation, die basisch oder sauer katalysiert durchgeführt wurde. Gilbert J. Stacey und Mitarbeiter[9] erhielten auf diese Weise eine Reihe von Arylidenderivaten der 3-Acetyl- bzw. Äthoxycarbonyl-thiatetronsäure. 5-Alkyliden-thiatetronsäuren ließen sich jedoch nicht herstellen.

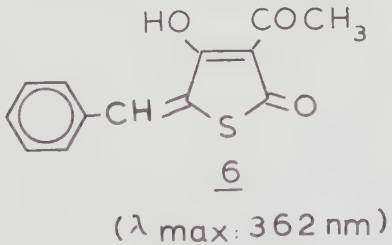
Bei der Durchsicht der bisherigen Methoden zur Herstellung von 5-Aryliden-thiatetronsäuren fällt auf, daß die Möglichkeit eines anderen Syntheseweges noch nicht untersucht worden ist. H.-D. Stachel, K.K. Harigel und E. Blumenthal[15-17] benutzten kürzlich die Umsetzungen von 4-Alkyliden-azlactonen bzw. 5-Alkyliden-1,3-dioxolan-4-onen mit den Anionen CH-acider Verbindungen zur Herstellung von 5-Alkyliden-tetram- bzw. 5-Alkyliden-tetronsäuren.

Es lag nahe, in entsprechender Weise Thioxolanone zu Alkyliden-thiatetronsäuren umzusetzen. Als geeignete Ausgangsverbindung wurde das von M. Nishio und T. Ito[18] beschriebene 5-Benzyliden-1,3-thioxolan-4-on 4 eingesetzt. Unter den von E. Blumenthal angegebenen Reaktionsbedingungen erhält man mit Kaliummalonester glatt das erwartete Kaliumsalz der 5-Benzyliden-thiatetronsäure und daraus die bekannte freie Säure 5.

Wegen der guten Ausbeute kann dieser Weg (A) als dem älteren Syntheseschema (B) mindestens gleichwertig bezeichnet werden.



Ebenso läßt sich 4 mit Acetessigester zu der bekannten 5-Benzyliden-3-acetyl-thiatetronsäure 6 umsetzen. Wegen der verhältnismäßig geringen Ausbeute ist hier jedoch der ältere Weg (B) vorzuziehen.

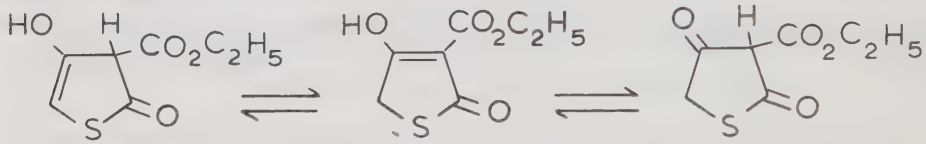


Die Versuche, die in der vorliegenden Arbeit beschrieben werden, dienten dem Zweck, das chemische Verhalten dieser Verbindungen näher kennenzulernen. Es war daher ein erstes Ziel, die genaue Struktur von Thia-tetronsäuren festzulegen.

2. Struktur der 5-unsubstituierten Thia-tetronsäuren

2.1 Thiatetronsäure-3-carbonsäureäthylester

Thiatetronsäure-3-carbonsäureester, z.B. 3, könnten in mehreren tautomeren Formen vorliegen.



3a ⇌ 3 ⇌ 3b

(λ max 233 nm)

Struktur 3b kommt wegen der positiven Eisen (III)-chlorid-Reaktion kaum in Frage. Die Richtigkeit der Formulierung 3 geht eindeutig aus den Spektren[+)] hervor.

Das NMR-Spektrum von 3 in Dioxan zeigt außer dem Singulett bei δ 4.1 für die beiden Methylenprotonen ein austauschbares Singulett mit verbreiterter Basis bei δ 12.3 (Abb. 1).

Ein α-ständiges Proton oder ein Vinylproton, auf 3b oder 3a hinweisend, konnte nicht gefunden werden.

Das Auftreten des Enolprotons bestätigt die praktisch völlige Enolisierung. Sicherlich wird diese durch die Möglichkeit einer Chelatbildung begünstigt. Entsprechend zeigt auch das IR-Spektrum von 3 eine Estercarbonylbande bei 1681 cm^{-1}, die für einen chelatisierten ß-Ketoester charakteristisch ist. Die Thiolactonbande dagegen erscheint bei 1640 cm^{-1} (Abb. 2). Das ist erheblich längerwellig als die üblichen

---

[+)] Wenn nichts anderes angegeben, wurden UV-Spektren in Methanol gemessen, NMR-Spektren in d_6-DMSO aufgenommen (TMS als innerer Standard).

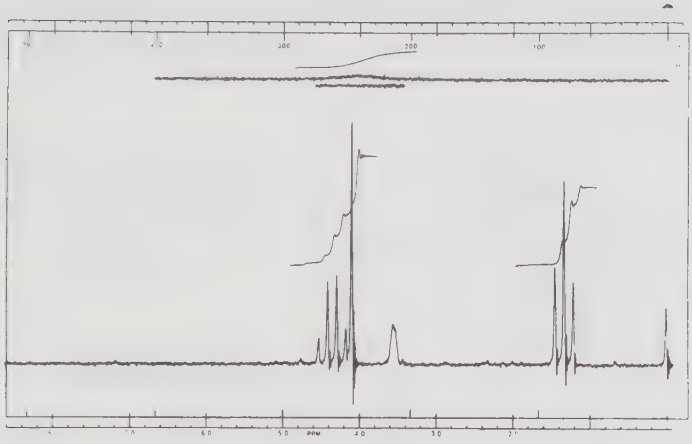


Abb. 1: NMR-Spektrum von 3 in Dioxan

Literaturangaben über Thiolacton-Absorptionen (bei 1700 cm^{-1}); man beobachtet diese Abweichung jedoch bei allen Thia-tetronsäuren und kann insofern von einer typischen Thia-tetronsäurebande sprechen.

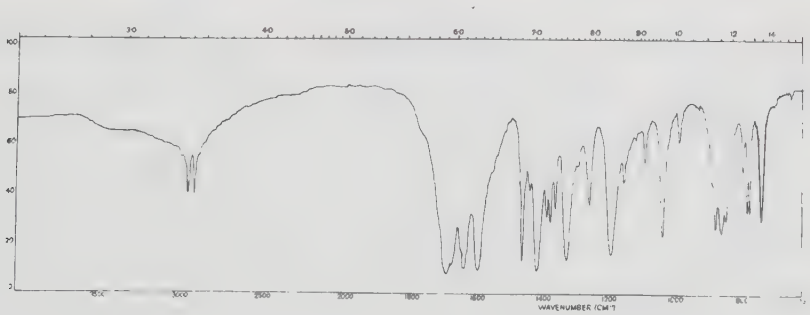
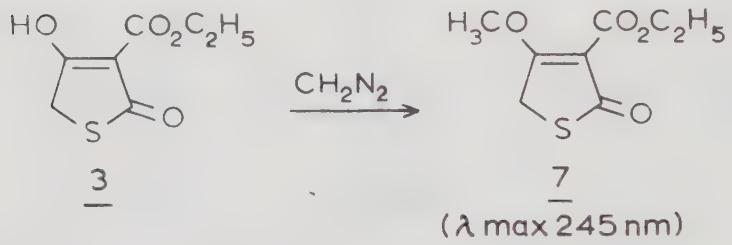


Abb. 2: IR-Spektrum von 3 in KBr

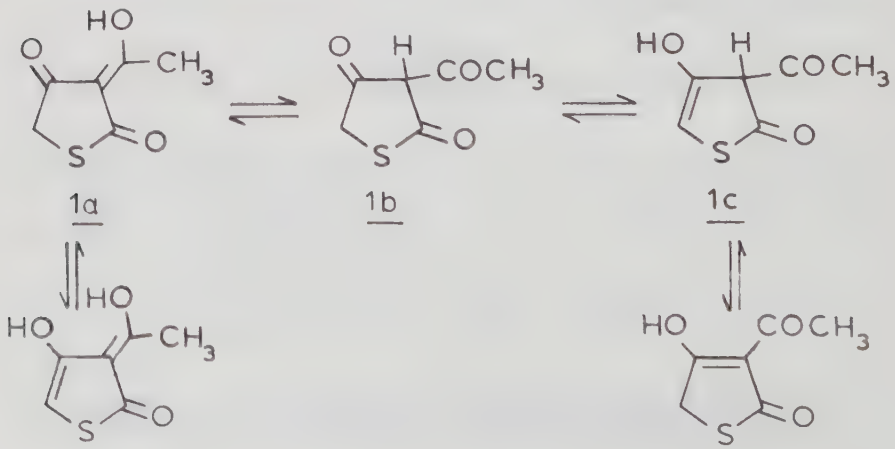
Nimmt man eine weitgehende Enolisierung von 3 an, so würde man durch O-Methylierung ein durch Aufhebung der Chelatisierung hervorgerufenes Ansteigen der ß-Ketoesterfrequenz erwarten. Tatsächlich zeigt das IR-Spektrum des Methyläthers 7 eine intensive Absorption bei 1708 cm^{-1}.



3 7 (λ max 245 nm)

2.2 3-Acetyl-thiatetronsäure

Hier ist die Klärung der Tautomerieverhältnisse schwieriger, da 1 in den tautomeren Formen 1a - 1d vorliegen könnte.



1a 1b 1c 1d 1 (λmax 261nm)

Die Eisenchlorid-positive Substanz löst sich in wäßriger Hydrogencarbonat-Lösung unter Salzbildung auf. Dem NMR-Spektrum ist zu entnehmen, daß die Substanz in der Enolform 1, 1a oder 1c vorliegt: Sehr weit zu tiefem Feld verschoben erscheint bei δ 14,96 ein austauschbares Signal für nur ein Proton (Abb. 3).

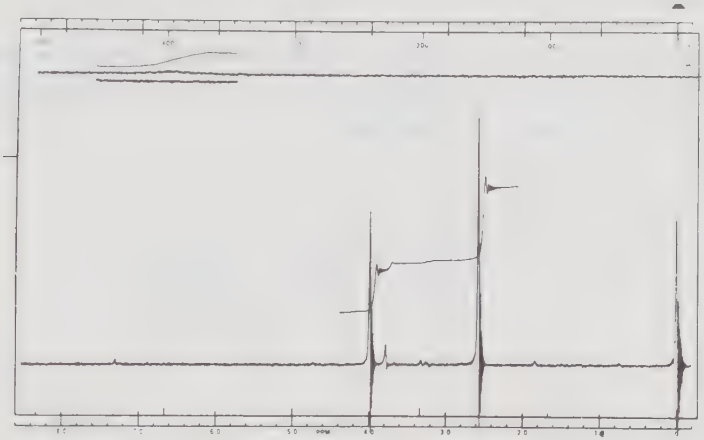
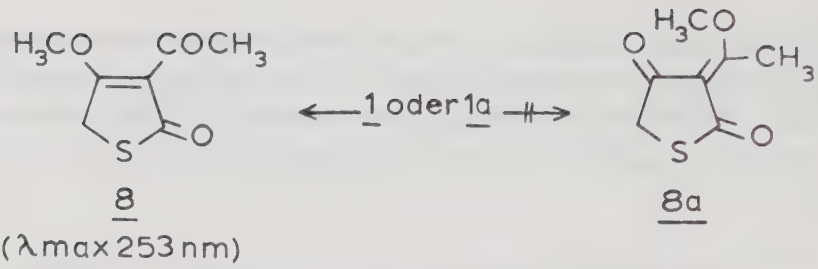


Abb. 3: NMR-Spektrum von 1 in Chloroform

Die Tatsache, daß zwei Singuletts im Intensitätsverhältnis 2 : 3 auftreten, zeigt deutlich, daß nur die Formulierungen 1 oder 1a in Frage kommen; zwischen 1a und 1 kann hiermit jedoch nicht entschieden werden. Das IR-Spektrum (KBr) zeigt drei Banden im Carbonylbereich bei 1623, 1655 und 1690 cm^{-1}. Sie können gedeutet werden als Absorptionen des Thiolactoncarbonyls (1623 cm^{-1}) und des chelatisierten α,β-ungesättigten Acetyls (1655 cm^{-1}). Die Carbonylbande bei 1690 cm^{-1} weist darauf hin, daß 1 bzw. 1a teilweise nicht chelatisiert vorliegt.

Zur weiteren Klärung wurde die Substanz mit Diazomethan umgesetzt und die Struktur des erhaltenen Methyläthers 8 bzw. 8a massenspektrometrisch festgelegt.



8

(λmax 253 nm)

8a

Das Auftreten von Acetylionen neben dem Molekülrest mit den relativen Intensitäten 100 bzw. 28 zeigt klar das Vorliegen von 8 an. Das Fragmentationsverhalten ist in den folgenden Übersichten zusammengefaßt.

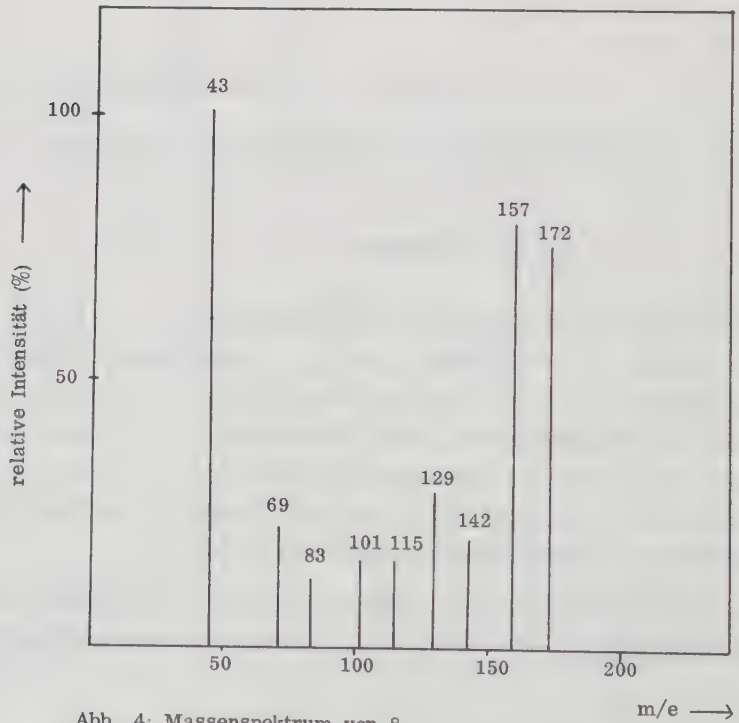
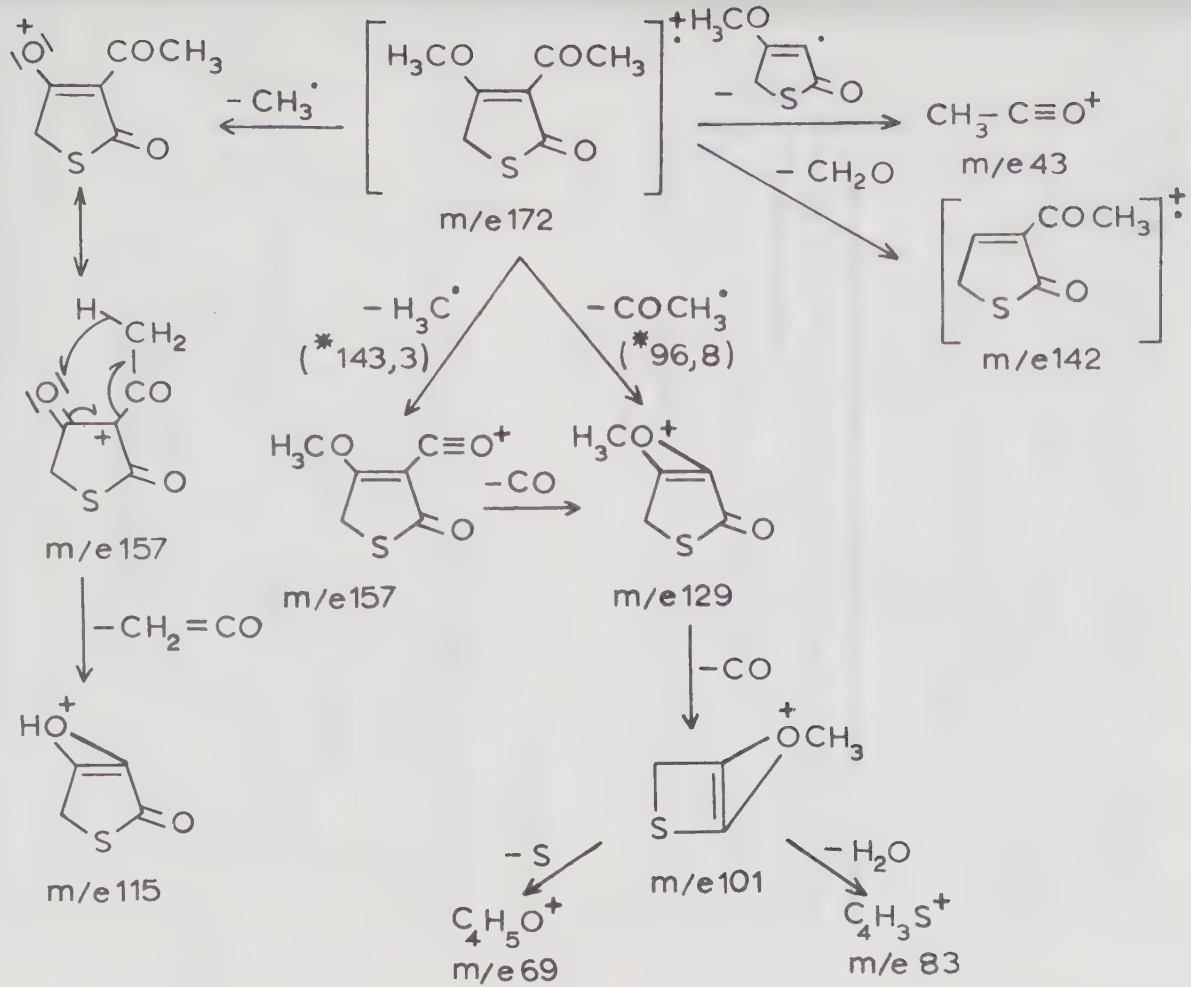


Abb. 4: Massenspektrum von 8


m/e172
- CH3•
- H3C•
(*143,3)
- COCH3•
(*96,8)
- CH2O
CH3-C≡O+
m/e43
m/e142
m/e157
m/e157
m/e129
-CO
-CH2=CO
m/e115
-CO
m/e101
- S
- H2O
C4H5O+
m/e69
C4H3S+
m/e 83

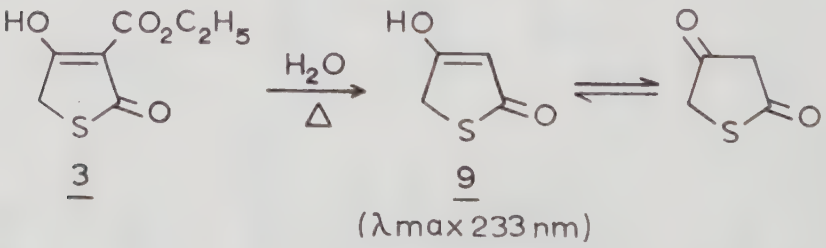
m/e-Wert	43	69	83	101	115	129	142	157	172
relative Intensitäten (%)	100	21	11	15	15	28	19	78	74

Tab. 1: Tabellenform des Massenspektrums Abb. 4

Die Abspaltung eines Radikals (MZ 129) führt zum stabilen Acetylkation m/e 43 (Basisspitze). Der Verlust eines Methylradikals gefolgt von Kohlenmonoxyd erklärt das Bruchstück m/e 157 und m/e 129. Der Peak m/e 157 dürfte auch auf die Abspaltung eines Methylbruchstückes aus der Methoxygruppe zurückzuführen sein. Daneben erfolgt die Eliminierung von Keten aus dem Molekülion und liefert das Bruchstück m/e 115. Der Verlust von Formaldehyd aus der Methoxygruppe des Moleküls führt zu m/e 142.

2.3 Thia-tetronsäure

Durch mehrstündiges Kochen mit Wasser erhielt E. Benary[6] aus Thia-tetronsäure-3-carbonsäureäthylester 3 die 3,5-unsubstituierte Thia-tetronsäure 9.



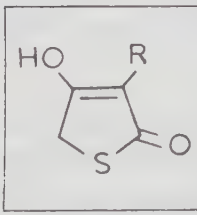
3 9

(λmax 233 nm)

Zur Klärung der Gleichgewichtslage bei der Tautomerisierung von 9 wurden die IR- und NMR-Spektren herangezogen.

Bemerkenswert war zunächst, daß 9 im Gegensatz zu 1 und 3 keine deutliche Eisen-(III)-chlorid-Reaktion zeigte. Man konnte daher vermuten, daß hier ein Tautomeriegleichgewicht mit starker Bevorzugung der Ketoform vorliegt. Es würde dies zu der Vorstellung passen, daß die hochgradige Enolisierung von 1 mit der Chelatisierung zusammenhängt. In der Tat erweist sich durch das Auftreten einer Bande bei 1699 cm^{-1} im IR-Spektrum die Anwesenheit der Ketoform. Überraschenderweise zeigt das Kernresonanzspektrum kein Keto-Enol-Gleichgewicht an. Es treten zwei scharfe Signale im Intensitätsverhältnis 1 : 2, nämlich für ein Vinylproton bei δ 5.38 und für die beiden Methylenprotonen bei δ 4.05 auf. Das enolische Proton gibt sich durch ein leichtes Ansteigen der Grundlinie im Bereich δ 9.3 - 10.4 und das entsprechende Integral zu erkennen. Man wird daraus schließen dürfen, daß die Thia-tetronsäure 9 in gelöster Form weitgehend enolisiert ist, als Substanz aber in Keto- und Enolform vorliegt.

Bemerkenswert ist auch, daß die Acidität von 9 in der Größenordnung wie die der Thia-tetronsäuren 1 - 3 liegt (Tab. 2).



R	pKs	
$CO_2C_2H_5$	4,18	3
CO_2CH_3	4,25	2
$COCH_3$	4,35	1
H	4,44	9

Tab. 2: pKs-Werte von 5-unsubstituierten Thiatetronsäuren im wäßrigen Medium

Vergleicht man die pKs-Werte von 3, 2, 1 und 9 im Hinblick auf die Aciditäten, so kann man eine schwache Abnahme feststellen.

Es ist bekannt, daß die aciditätssteigernde Wirkung elektronenanziehender (d.h. aktivierender) Gruppen auf Mesomeriestabilisierung des Carbanion zurückgeht. Damit wird verständlich, daß geringere Stabilisierung im Anion, wie bei 9 z.B., einen größeren pKs-Wert und damit geringere Acidität zeigt.
Der Tabelle 2 ist zu entnehmen, daß 3 bzw. 2 saurer sind als 1. Dies steht im Gegensatz zu den Erfahrungen an entsprechenden Substanzpaaren der Literatur[56]. - Der kleinere pKs-Wert und damit die größere Stabilität des Carbanions vom z.B. Acetylaceton wird durch den großen elektronenanziehenden und mesomeren Effekt einer Keto-Carbonyl-Gruppe gegenüber einer Ester-carbonyl-Gruppe verursacht. Das rührt von der elektronenliefernden Wirkung der Alkoxygruppe im Ester her, wodurch die C=O-Gruppe einen geringeren Elektronenzug auf das übrige Molekül ausübt.

3. Reaktionen von 5-unsubstituierten Thia-tetronsäuren

3.1 Umsetzungen der 3,5-unsubstituierten Thia-tetronsäure

Erwärmt man 9 längere Zeit entweder in sauren oder in basischen Lösungsmitteln, so isoliert man eine neue Substanz, die sich kernresonanzspektrometrisch von 9 erheblich unterscheidet (Abb. 5).

Das NMR-Spektrum enthält ein Singulett mit verbreiterter Basis bei δ 9.63 (mit D_2O-austauschbar). Wie man weiter sieht, zeigt das Spektrum drei Singuletts im Flächenverhältnis 1 : 2 : 2, nämlich für ein Vinylproton bei δ 6.9 und für Methylenprotonen bei δ 4.57 bzw. 4.0 auf. Das Massenspektrum lieferte das Molekulargewicht (214), das zusammen mit der Analyse die Summenformel $C_8H_6O_2S_2$ ergab. Diese Ergebnisse passen auf eine Formulierung als "Anhydro-thiatetronsäure" 10.

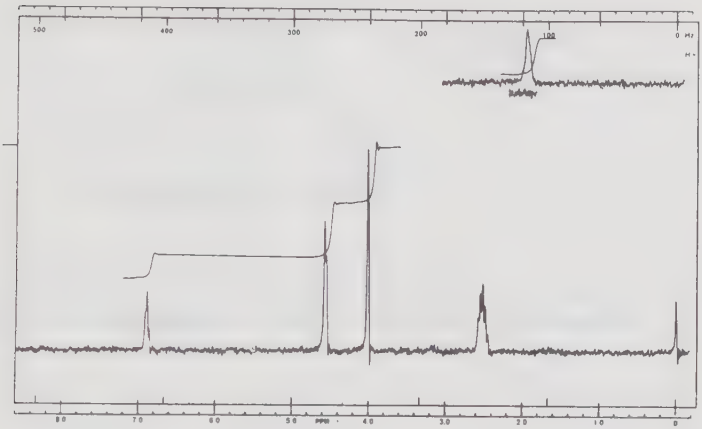
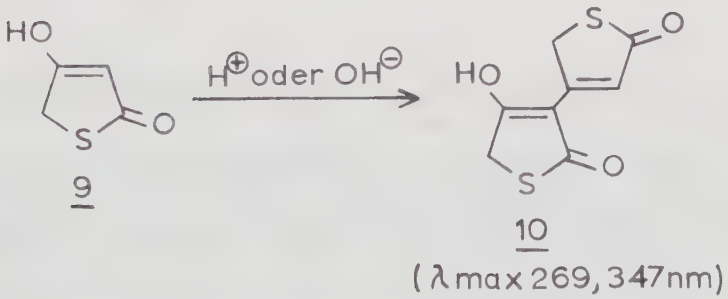
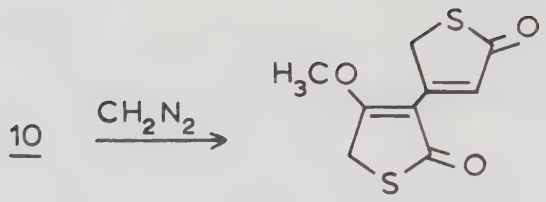


Abb. 5: NMR-Spektrum von 10



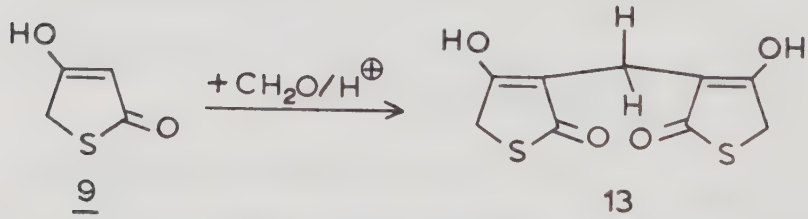
10 löst sich in wäßriger Hydrogencarbonatlösung und läßt sich mit Diazomethan in den Methyläther 11 überführen.



11

(λmax 230, 283 nm)

Die Bildung von 10 entspricht einer Aldolkondensation von zwei Molekülen 9. Es lag daher nahe, die Umsetzungen von 9 mit anderen Carbonylverbindungen zu untersuchen.



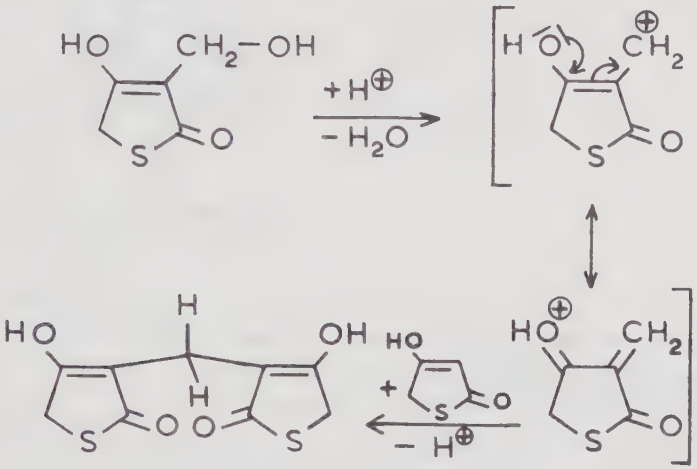
9

13

(λmax 266 nm)

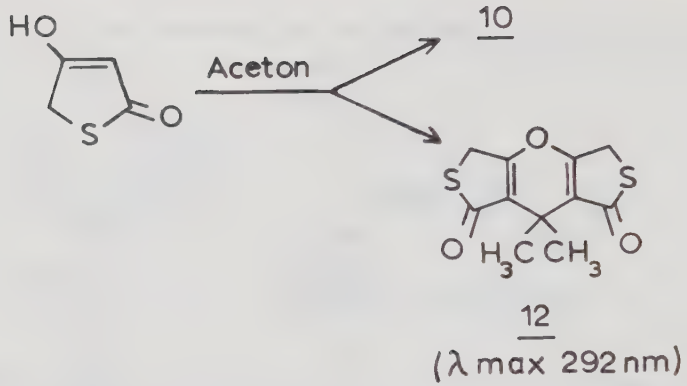
Durch Kochen von 9 mit Formaldehyd in Alkohol unter Zusatz von wenig Salzsäure konnten in mäßiger Ausbeute farblose Kristalle erhalten werden, die der Analyse nach aus zwei Äquivalenten 9 und einem Äquivalent Formaldehyd unter Austritt von Wasser entstanden waren. Die Summenformel $C_9H_8O_4S_2$ paßt auf die Methylen-bis-thiatetronsäure 13. In Übereinstimmung mit dieser Formulierung weist das NMR-Spektrum folgende Signale auf: Zwei Singuletts bei δ 3.92 bzw. 3.0 mit den Intensitäten 4 : 2 für die sechs Methylenprotonen. Bei δ 7.95 erscheint ein Signal, das zwei Protonen entspricht und bei Zugabe von deuteriertem Wasser verschwindet.

Der Verlauf der Umsetzung ist demnach wie folgt zu formulieren:



Eine symmetrische Kondensation läßt sich unter saurer Katalyse erreichen, wenn das Aldoladdukt der einen Komponente (9) nach Aufnahme eines Protons und Abspaltung von Wasser ein mesomeriestabilisiertes Carbenium-Ion bilden kann, das die zweite Komponente (9) elektrophil substituiert. - Die saure Katalyse hat den Vorteil gegenüber einer basischen, daß keine Cannizzaro-Reaktion oder Aldoladdition der Aldehyde untereinander möglich ist.

Eine analoge Reaktion wurde bei der Umsetzung von 9 mit Aceton erwartet. Man erhielt jedoch kein einheitliches Produkt. Das DC-Chromatogramm zeigte, daß alle Versuchsansätze ein Gemisch von zwei Verbindungen enthielten, von denen eine Substanz mit der bekannten "Anhydro-Thiatetronsäure" 10 identisch war.



Das NMR-Spektrum (Abb. 6) der unbekannten Substanz enthält zwei Singuletts bei δ 4.24 und 1.43. Das Verhältnis der Intensitäten beträgt 2 : 3.

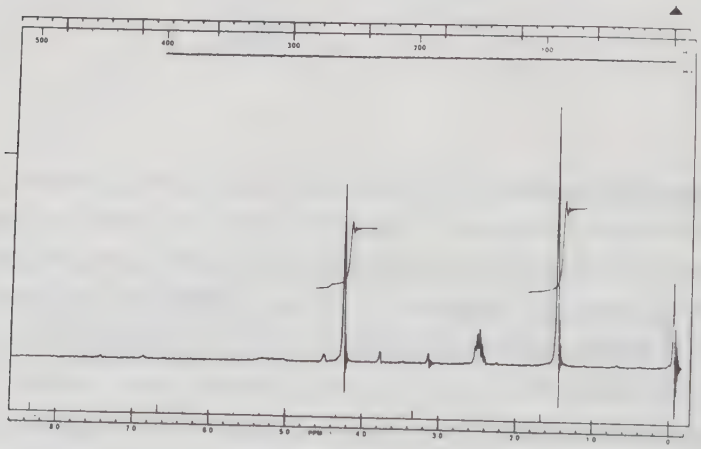


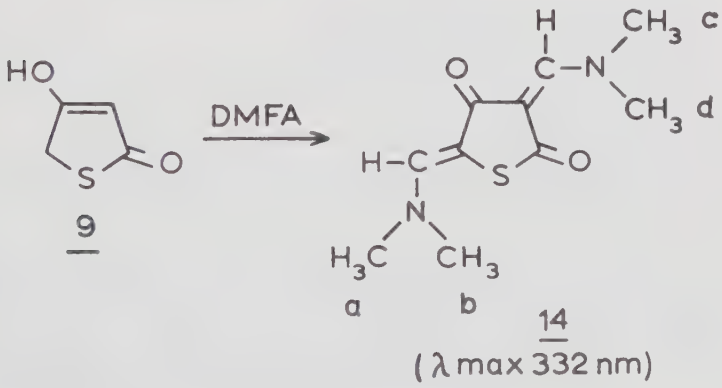
Abb. 6: NMR-Spektrum von 12

Aufschluß über die Struktur gab das Massenspektrum, das das Molekulargewicht (254) lieferte. Zusammen mit der Analyse ergab sich die Summenformel $C_{11}H_{10}O_3S_2$. Diese Ergebnisse paßten auf eine Formulierung der unbekannten Substanz als Pyranderi-

vat 12. Damit stand auch das IR-Spektrum mit Banden bei 2950 und 1665 cm^{-1} in Einklang.

Ein offenkettiges symmetrisches Kondensationsprodukt konnte bei der Umsetzung von 9 mit Aceton nicht isoliert werden. Der Unterschied der Reaktion von 9 mit Formaldehyd bzw. Aceton könnte sterische Gründe haben.
Die Methylen-bis-Verbindung 13 konnte nicht zum Pyranderivat cyclisiert werden unter Bedingungen, die beim 13 analogen Methylen-bis-dimedon zur Cyclisierung führten[50].

Interessant schien nun die Umsetzung zwischen 9 und N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal (DMFA).



Da das NMR-Spektrum (Abb. 7) der dabei erhaltenen Substanz zwölf Methylprotonen anzeigt, mußte diesem Reaktionsprodukt die Struktur 14 zukommen.
Das in DMSO aufgenommene NMR-Spektrum zeigt bei δ 3.0 ein sechs Protonen entsprechendes Singulett für die Protonen a und b. Die Methylprotonen c und d erscheinen aufgespalten (δ 3.39, 3.58). Dieses Verhalten weist auf eine erhebliche Rotationsbehinderung um die C-N-Bindungsachse des Dimethylaminomethylenrestes am C_3-Atom hin. Dies geht offenbar auf die Nachbarschaft der zwei Carbonylgruppen

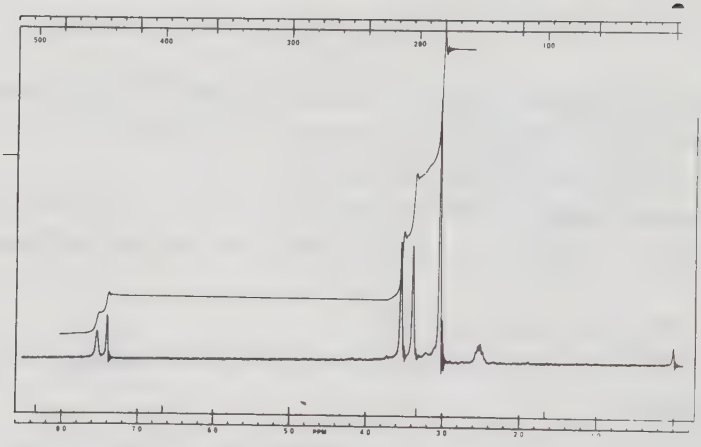
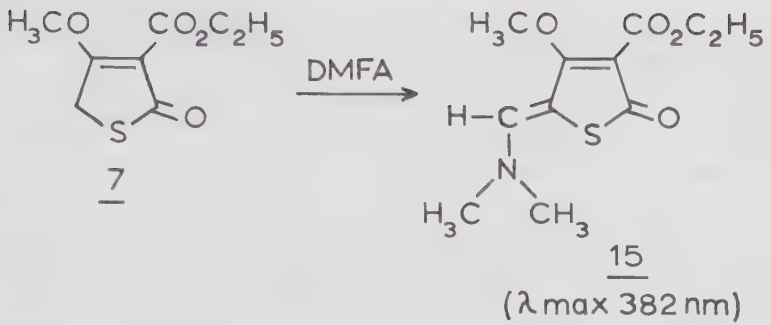


Abb. 7: NMR-Spektrum von 14

zurück, die für ein erhebliches Gewicht dipolarer Resonanzstrukturen mit partiellem Doppelbindungscharakter der C-N-Bindung verantwortlich sein dürften. Es ist zu erwarten, daß die Protonen d infolge der Anisotropie der Carbonylgruppe eine Schwächung der Abschirmung erfahren und somit bei tieferem Feld in Resonanz treten (δ 3.58) als die Protonen c. Bei der 5-ständigen Dimethylaminomethylengruppe kann ebenfalls eine dipolare Resonanzstruktur unter Beteiligung der 4-Carbonylgruppe formuliert werden. Das Auftreten nur eines Signales für die Protonen a und b könnte entweder auf eine geringere Bedeutung dieser Grenzstruktur oder auf eine nur sehr geringe Beeinflussung der Methylprotonen b durch die Nachbaratome zurückgeführt werden; in diesem Fall müßte die trans-Stellung der Dimethylaminogruppe zum Carbonyl-Sauerstoff vorausgesetzt werden, wie in 14 formuliert.

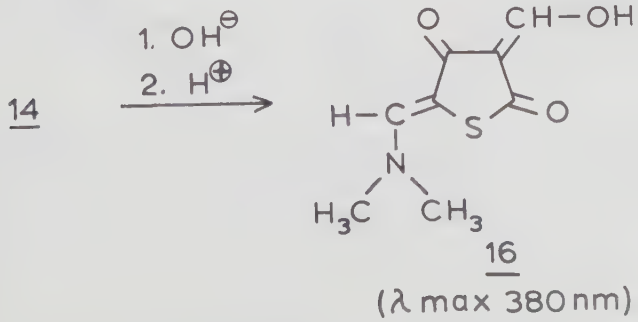
Zur Stützung dieser Deutung wurde versucht, den Methyläther der Thia-tetronsäure 3 mit DMFA umzusetzen.



Das NMR-Spektrum der in mäßiger Ausbeute erhaltenen Verbindung 15 zeigt folgende Signale: Ein Singulett bei δ 7.81 für das Methinproton; die Methoxylprotonen erscheinen bei δ 3.9. Die Signale der Carbäthoxygruppe entsprechen in ihrer Aufspaltung denen der Methoxylverbindung 7, besitzen jedoch eine andere chemische Verschiebung. Das Signal der sechs Methylprotonen bei δ 3.25 ist ein Singulett. Damit erscheint die oben getroffene Zuordnung der NMR-Signale von 14 gesichert.

Alkalische Hydrolyse von Bis-dimethylaminomethylenverbindung 14

Da die Verbindung 14 in Wasser nur sehr schwer löslich ist, wurde die Hydrolyse in äthanolischer Kalilauge durchgeführt. Nach einstündigem Erhitzen konnte beim Ansäuern eine neue Verbindung isoliert werden, die mit wäßrig-methanolischer Eisen-(III)-chlorid-Lösung eine schwache Violettfärbung zeigt.

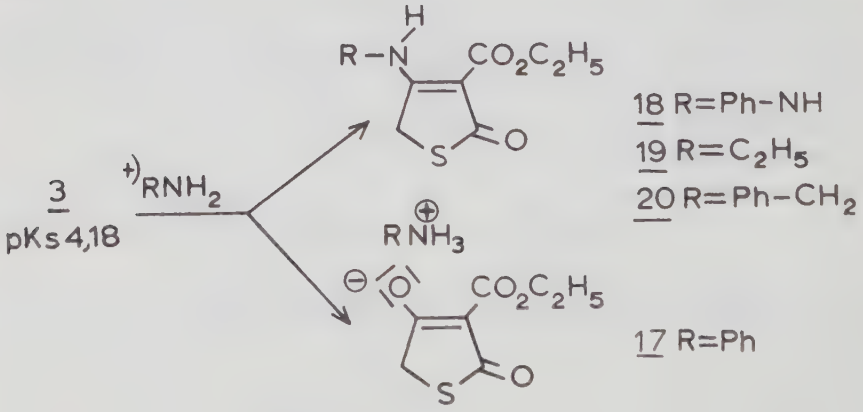


Aus der Elementaranalyse errechnete sich als Bruttozusammensetzung $C_8H_9NO_3S$, was auf eine Abspaltung von nur einer Dimethylaminogruppe deutet. Das in DMSO aufgenommene NMR-Spektrum des Hydrolyseproduktes läßt drei Singuletts im Flächenverhältnis 2 : 1 : 6 erkennen. Dies und die Lage der beiden letzteren Resonanzsignale (δ 8.0 bzw. 3.12) sprechen dafür, daß die 5-ständige Dimethylaminomethylengruppe erhalten geblieben ist. Das scharfe Zwei-Protonen-Singulett bei δ 9.12 enthält ein austauschbares Proton. Diese Signale weisen auf die 3-Hydroxymethylenverbindung 16 hin, wobei Vinyl- und Enolproton-Absorptionen die gleiche Position zeigen. Als Salz gemessen, erscheint das Vinylproton der Hydroxymethylengruppe bei δ 9.6, weil der benachbarte anionische Sauerstoff partiellen Doppelbindungscharakter (Aldehyd-Charakter) erhält.

3.2 Reaktionen von 5-unsubstituierten Thia-tetronsäuren mit Aminen

Thia-tetronsäure-3-carbonsäureäthylester 3

Mit primären Aminen kann 3 zu Enaminen vom Typ 18-20 oder zu Salzen vom Typ 17 reagieren.

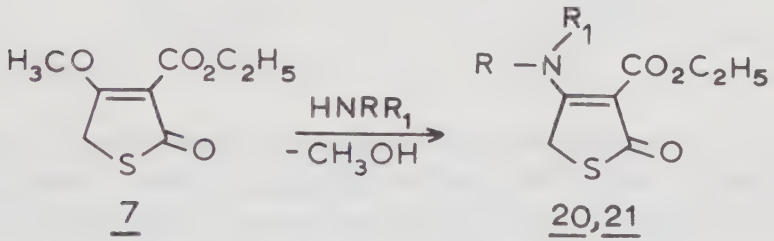


17

+) Anilin: pK_b 9,42; Äthylamin: pK_b 3,25; Benzylamin: pK_b 4,62; Phenylhydrazin: pK_b 8,80

Die Reaktionsrichtung hängt offensichtlich von der Basizität des Stickstoffs ab. Normal starke Basen greifen die im Gleichgewicht vorliegende Ketoform von 3 nucleophil am C_4-Atom an. Unter Wasserabspaltung bilden sich die Enamine 18-20. Die Nucleophilie schwacher Basen wie Anilin ist für obige Reaktion zu gering. Daher kann diese Base nur als Elektronenakzeptor fungieren. Es bildet sich das Salz 17.

Die Methoxylverbindung 7 reagiert mit primären bzw. sekundären Aminen in äquivalenter Menge als vinyloger Carbonester unter Bildung der "vinylogen Amide". Bei der Umsetzung von 7 mit Benzylamin bzw. Aziridin erhielt man in guter Ausbeute die Enamine 20 bzw. 21.



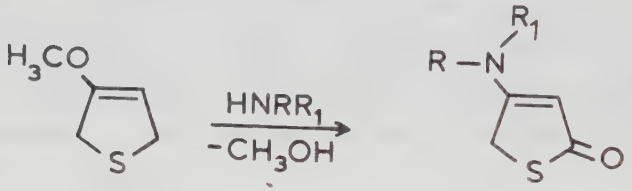
7 20,21

	R	R_1	ν C=O (Ester)	λ_{max}	ν C=O (Thiolacton)
20	$Ph-CH_2$	H	1655 cm^{-1}	290 nm	1650 cm^{-1}
21	$-CH_2-CH_2-$		1720 cm^{-1}	290 nm	1655 cm^{-1}

Tabelle 3

Ein Vergleich der in KBr gemessenen IR-Spektren von 20 und 21 zeigt die unterschiedliche Lage der Estercarbonylbanden (Tab. 3). Bei 20 dürfte durch Chelatisierung die Lage der Estercarbonyl-Bande zu kleineren Wellenzahlen verschoben sein.

Im Vergleich zur Reaktion von 7 mit Aminen erschien es interessant zu untersuchen, ob auch die weniger aktivierte Verbindung 22 mit Aminen reagieren kann. Bei der Umsetzung mit Benzylamin sowie Morpholin bzw. Piperidin erhielt man erst nach längerem Kochen in geringer Ausbeute farblose Kristalle, die sich durch die Elementaranalysen als die Enamine 23 - 25 erwiesen.



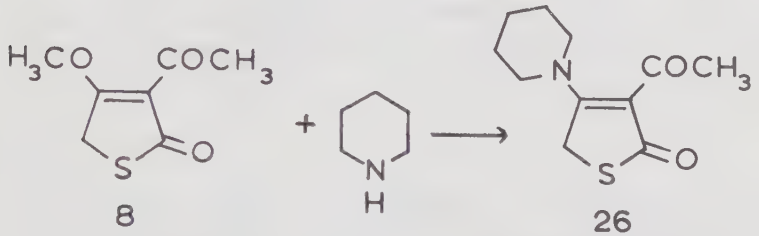
22 23–25

	R	R1	ν C=O (Thiolacton)	λ max
23	-(CH2)5-		1639 cm-1	298 nm
24	Ph-CH2	H	1630 cm-1	290 nm
25	-(CH2)2-O-(CH2)2-		1655 cm-1	298 nm

Tabelle 4

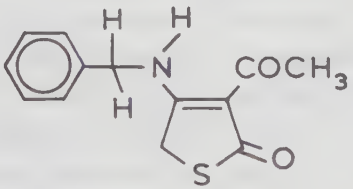
Dieses Versuchsergebnis verdient Beachtung, weil üblicherweise sich Enoläther ohne aktivierende Gruppe (=CO, -COOH, -COOR, -COR, -CN) in ß-Stellung erst in Gegenwart von Katalysatoren mit Aminen umsetzen[42]. So reagierte z. B. 1-Phenyl-2-äthoxypropen-1 nur in Gegenwart von Quecksilber(II)-chlorid mit primären bzw. sekundären Aminen zum entsprechenden Enamin[43]. 5-Diäthylamino-2-äthoxy-2-penten ließ sich mit aromatischen Aminen in Gegenwart von Kaliumcarbonat zu Enaminen umsetzen[43]. Beim Versuch, 22 mit Aminen in Gegenwart von Quecksilber(II)-chlorid umzusetzen, konnten wir die Ausbeute an den Enaminen 23-25 auf 30 % erhöhen.

Nachdem sich bei den beschriebenen Umsetzungen mit Aminen keine Komplikationen durch konkurrierende Reaktionen an der Thiolactongruppierung ergeben hatten, erwarteten wir einheitliche Reaktionsprodukte auch bei der Umsetzung der 3-Acetylthiatetronsäure und ihres Methyläthers.



Erhitzt man 8 mit Piperidin in Methanol, so bildet sich nach kurzer Zeit eine gelbliche Substanz. Im IR-Spektrum sind die Ätherbanden der Ausgangsverbindung verschwunden. Die Analyse zeigte, daß das Reaktionsprodukt der Formulierung 26 entspricht.

In analoger Weise ließ sich 8 mit Benzylamin in äquimolarer Menge zu 27 umsetzen.



27
(λmax 293nm)

Das IR-Spektrum zeigt Banden bei 3150 bzw. 1663 und 1655 cm^{-1} (NH- bzw. CO-Valenzschwingungen), die für das Vorliegen des Enamins sprechen. Durch das NMR-

Spektrum (Abb. 8) kann das Vorliegen der tautomeren Imino-Enol-Struktur vollends ausgeschlossen werden.

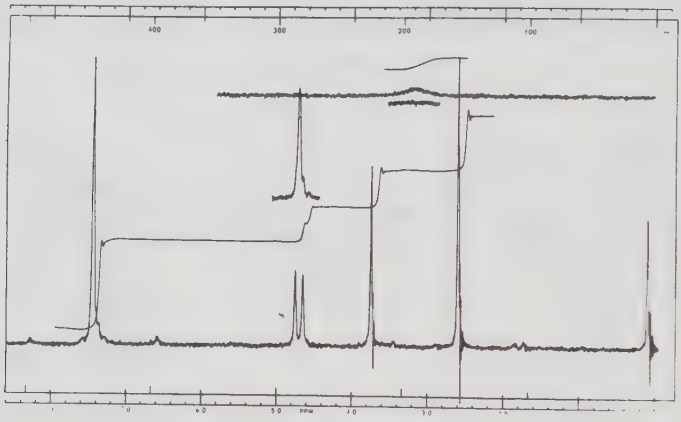
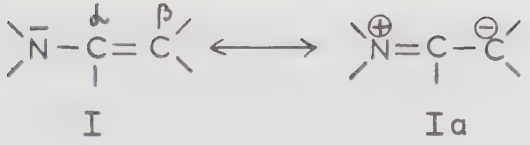


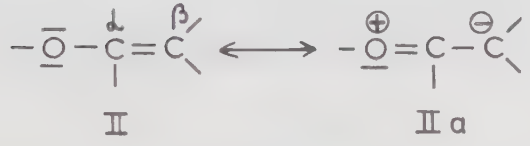
Abb. 8: NMR-Spektrum von 27 in $CDCl_3$

Das Signal der NH-Gruppe benachbarten Methylenprotonen bei δ 4.65 erscheint aufgespalten. Anzeichen für ein Tautomerengleichgewicht sind nicht vorhanden.

Die Ausbeute 27 war gering. Es ist denkbar, daß der nucleophile Angriff außer am C_4-Atom auch am Carbonyl des Acetylrestes erfolgen kann. - Ähnliches Verhalten wurde beim Acetessigester beschrieben[24]. Diese Überlegung führte zu dem Versuch, das Enamin 26 mit einem Äquivalent Benzylamin umzusetzen. Wir erwarteten dabei einen nucleophilen Angriff am Acetylrest. Überraschenderweise zeigte sich jedoch, daß durch Aminaustausch das schon bekannte Enamin 27 entstanden war, und zwar in guter Ausbeute. Der fast quantitative Verlauf dieser Reaktion gegenüber der Reaktion von 8 mit Benzylamin könnte seine Ursache darin haben, daß beim Enamin 26 die Reaktivität wegen der größeren Elektronendichte am ß-C-Atom erhöht ist, was beim Enoläther 8 jedoch nicht der Fall ist[23].



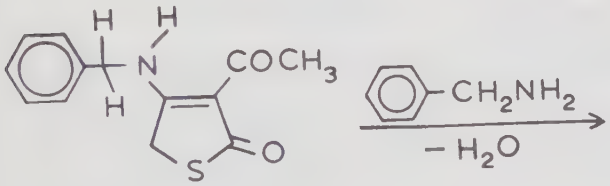
I Ia



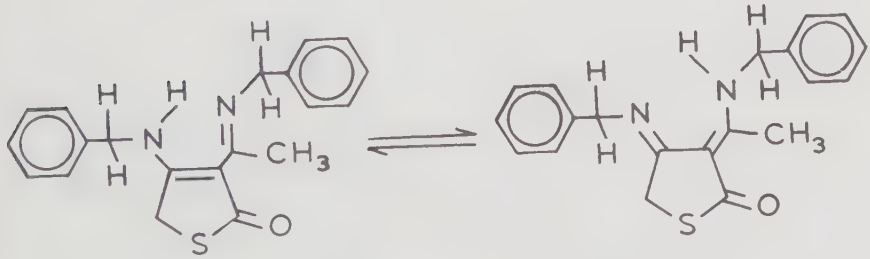
II IIa

Die Ammoniumstruktur Ia ist energetisch günstiger als die Oxoniumstruktur IIa, so daß (Ia) an der Mesomerie (Ia) ⟷ (I) stärker beteiligt ist als (IIa) an (II) ⟷ (IIa).

Erst 27 reagiert mit überschüssigem Benzylamin weiter unter Bildung von 28.



27

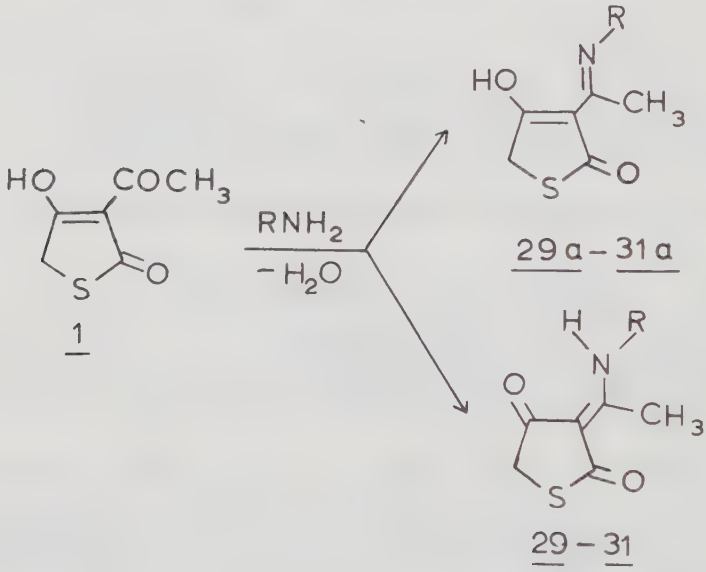


28 (λmax 299 nm)

Das Massenspektrum lieferte das Molekulargewicht (336), das zusammen mit der Analyse die Bruttozusammensetzung $C_{20}H_{20}N_2OS$ ergab. Infolge der geringen Löslichkeit der Verbindung konnte kein befriedigendes NMR-Spektrum aufgenommen werden.

Dem Spektrum läßt sich jedoch entnehmen, daß die Verbindung wohl als Tautomeren-Gleichgewicht entsprechend der Formulierung 28 vorliegt.

Es schien nun sinnvoll, auch die Acetyl-thiatetronsäure 1 mit Aminen umzusetzen. Während man bei der Reaktion mit sekundären Aminen nur Salze erhielt, konnte bei der Umsetzung von 1 mit Benzylamin ein nichtsalzartiges Produkt isoliert werden, das im Schmelzpunkt, UV- und IR-Spektrum mit 27 nicht identisch war. Nach der Analyse und den Spektren handelt es sich um das 27-Isomere 29.

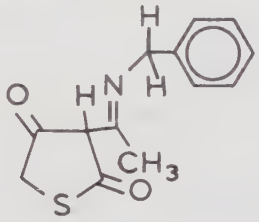


29 R = Ph-CH_2 (λmax 308nm)

30 R = Ph (λmax 320nm)

31 R = C_2H_5 (λmax 305nm)

Für das Vorliegen von 29 sprachen einmal die negative Eisen(III)-chlorid-Reaktion, die für eine Formulierung nach 29a typisch wäre. Das IR-Spektrum zeigt im Carbonylbereich zwei Absorptionen bei 1655 und 1640 cm^{-1}. Eine davon, wahrscheinlich die erstgenannte, geht auf die Keto-carbonylgruppe zurück; die ungewöhnlich niedrige Wellenzahl weist auf eine H-Brückenbindung zwischen NH- und Carbonylgruppe hin. Eine NH-Bande konnte jedoch nicht gefunden werden. Wegen dieses scheinbaren Widerspruches bevorzugten Autoren die CH-Formulierung [5 u. 25-26], welche in unserem Fall der Struktur 29b entspricht.



29b

Das in DMSO aufgenommene NMR-Spektrum bestätigt dagegen die Formulierung 29. Es zeigt bei δ 4.53 ein Dublett für die der NH-Gruppe benachbarten Methylenprotonen. Dem UV-Spektrum (Abb. 9) ist zu entnehmen, daß 29 gegenüber dem Isomeren 27 um 15 nm bathochrom verschoben ist, was auf geringe sterische Behinderung der Koplanarität hinweist[27].

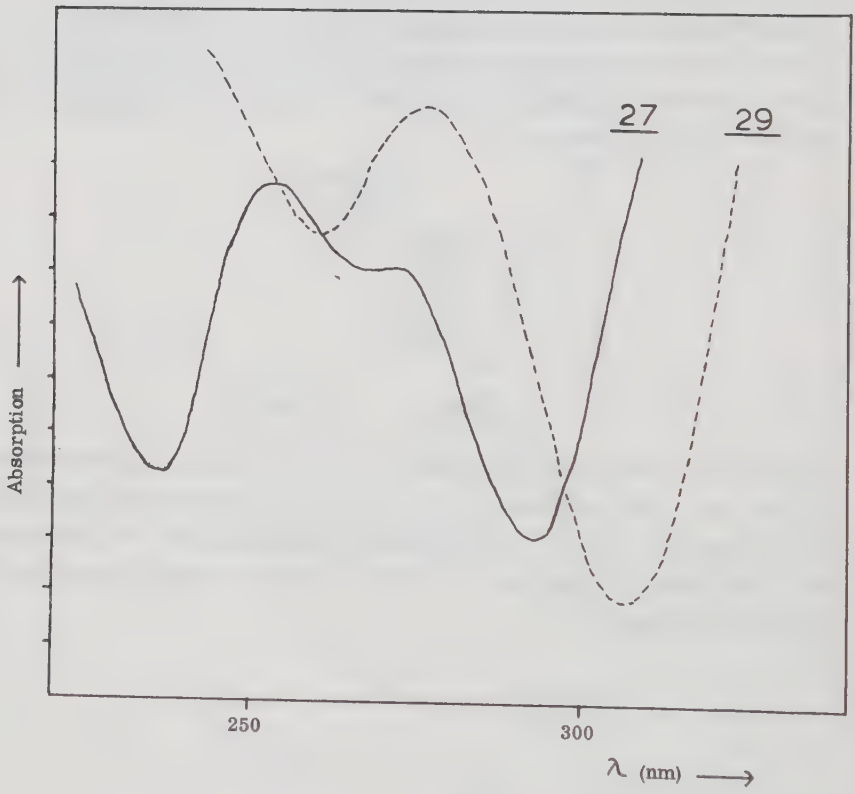


Abb. 9: UV-Spektrum von 27 und 29 in Methanol

3.3 Reaktion mit Alkoholat

Die bisher beschriebenen Thia-tetronsäuren weisen hinsichtlich ihrer Ringstabilität gleiches Verhalten auf.

Es war nicht möglich, durch Umsetzungen von 1, 3 bzw. 9 mit Säuren oder Basen

den Thiolactonring zu öffnen. Daher versuchten wir, die Methyläther, z.B. 7, mit Basen umzusetzen. Erwärmt man 7 in äquimolarer Natriummethylatlösung, so fällt schlagartig ein hellgelbes Salz aus, das der Analyse nach die Zusammensetzung $C_8H_9O_4SNa$ besitzt. Aufschluß über die Struktur geben die Spektren.

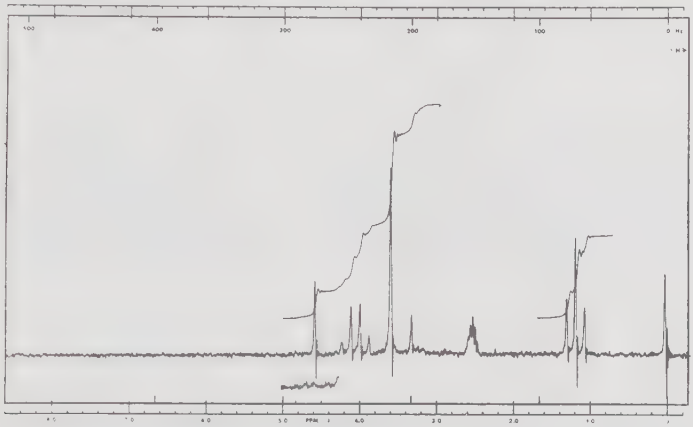


Abb. 10: NMR-Spektrum von 32

Im NMR-Spektrum (Abb. 10) wird bei δ 4,59 ein Proton als Singulett registriert, das nach NaOD-Zugabe verschwindet. Das Quartett bzw. Triplett bei δ 4.03 bzw. 1.14 entspricht einer Äthoxylgruppe, das Singulett bei δ 3.58 seiner Lage nach einer Methoxygruppe. Das IR-Spektrum (Abb. 11) weist zwei intensive Banden bei 1619 und 1560 cm^{-1} auf, die der Estercarbonyl- und Thiolactonschwingung im Sinne der Formulierung 32 zugeordnet werden können.

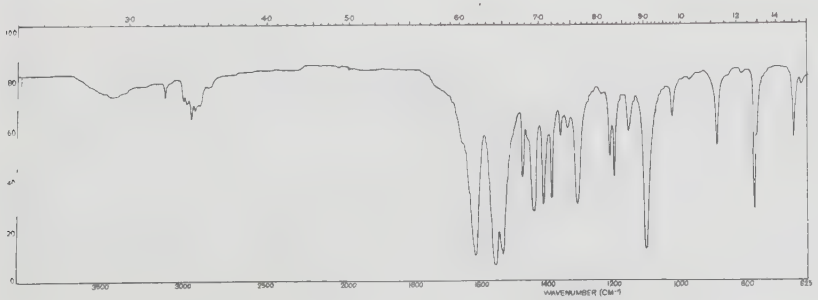
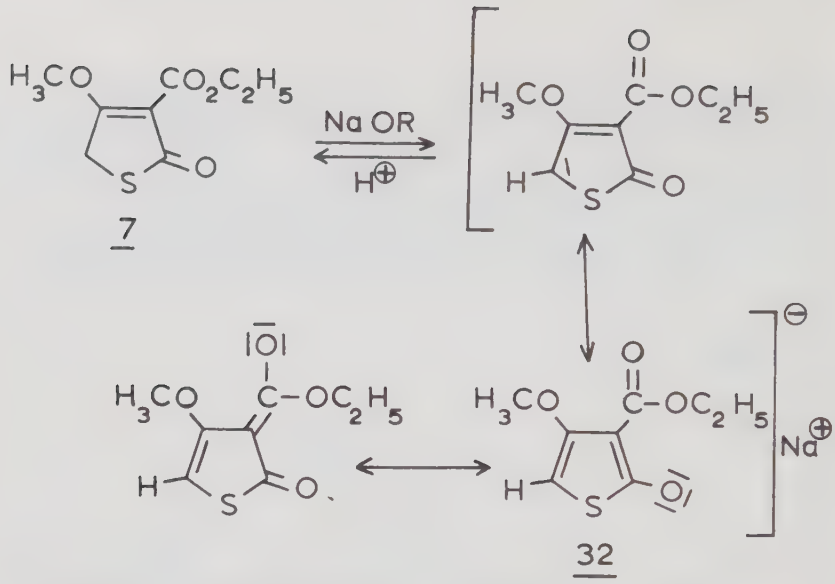


Abb. 11: IR-Spektrum von 32 in KBr



7

32

Durch die Salzbildung wird der Doppelbindungscharakter der Carbonylbindungen geschwächt, wodurch die Absorptionsfrequenzen erniedrigt werden. Ein gleichsinniger, wenn gleich wesentlich schwächerer Effekt, zeigt sich bei der Säure 3 gegenüber ihrem Natriumsalz, wo die Differenz der Carbonylfrequenzen 6 cm^{-1} beträgt.

Bei der Umsetzung von 32 mit Benzoylchlorid wurde eine monobenzoylierte Verbindung erhalten.
Dem NMR-Spektrum (Abb. 12) konnte man nicht entnehmen, ob es sich um eine O-Benzoylierung handelte und somit Struktur 33 vorlag oder ob eine C-Benzoylierung zu 33a stattfand.

Das IR-Spektrum (Abb. 13) des Reaktionsproduktes zeigt Carbonylbanden bei 1700 und 1730 cm^{-1}, die als Ester- bzw. Vinylesterabsorptionen gedeutet werden können. Eine Thiolactonbande im gewohnten Bereich um 1630 cm^{-1} ist nicht zu finden.
Da eine C-Benzoylbindung wie in 33a weniger leicht aufspalten sollte als eine O-Benzoylbindung, behandelten wir die Verbindung mit verdünntem Alkali. Da hierbei 32 zurück erhalten wurde, formulieren wir die Benzoylverbindung in Übereinstimmung mit dem IR-Spektrum als 33.

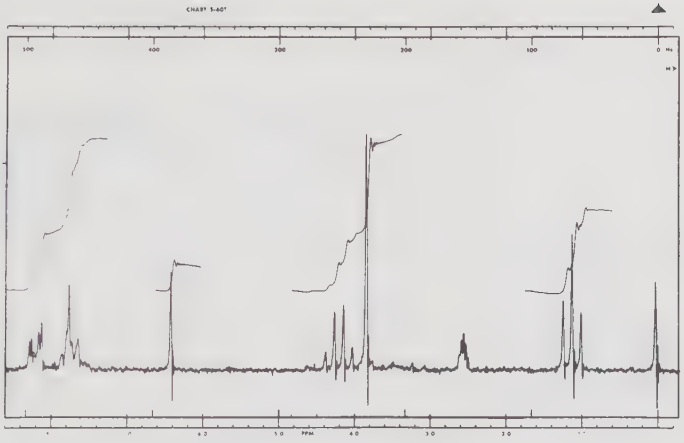


Abb. 12: NMR-Spektrum von 33

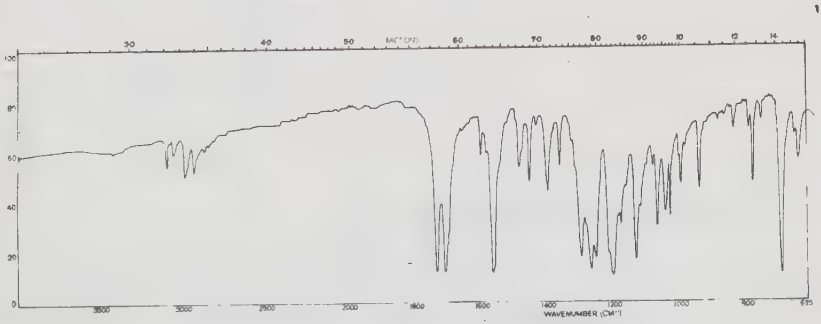
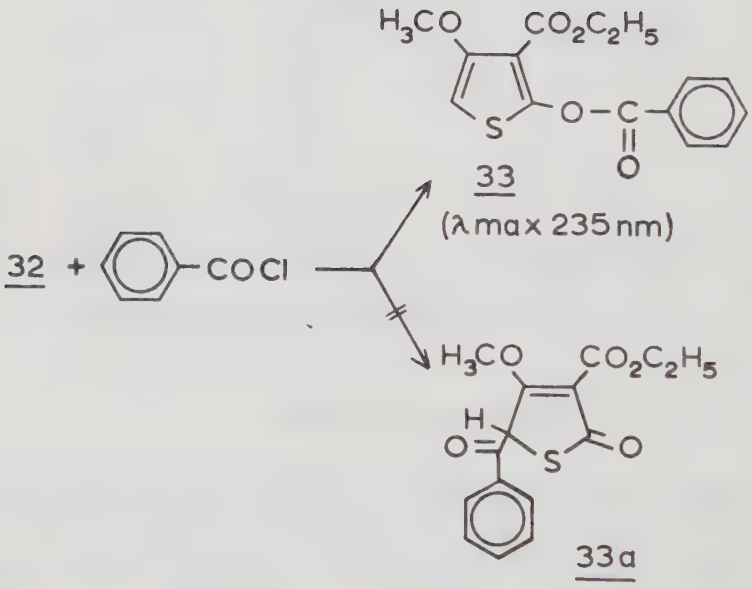


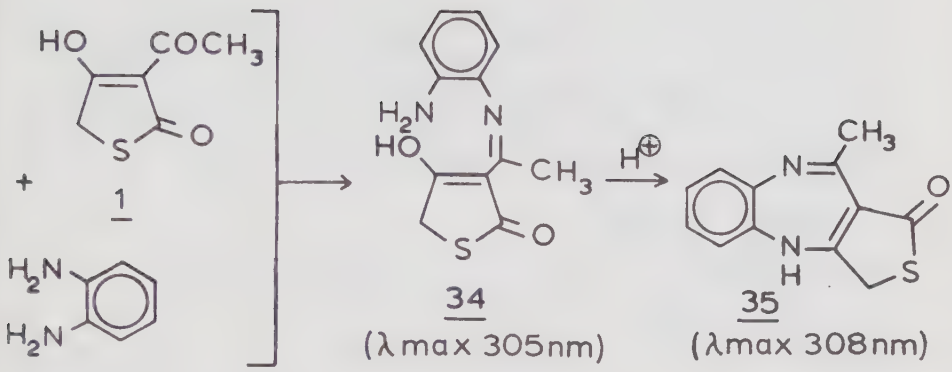
Abb. 13: IR-Spektrum von 33 in KBr



3.4 Cyclisierungen mit bifunktionellen Aminen

Angeregt durch die Untersuchungen Moshers[28], der 3-Acyl-1,3-indandione mit o-Phenylendiamin umgesetzt hatte und dabei zu Diazepinen gelangte, prüften wir die Frage, ob es möglich ist, o-Phenylendiamin mit 3-Acetyl-thiatetronsäure zu einem Diazepinderivat umzusetzen.

Wir erhitzten 1 mit genanntem Amin in äthanolischer Lösung, im Verhältnis 1 : 1 bzw. 2 : 1. In beiden Fällen fiel nach kurzem Sieden das gleiche gelbe Produkt an. Der Elementaranalyse nach war die Verbindung (34) aus je einem Äquivalent 1 und o-Phenylendiamin unter Abspaltung von Wasser entstanden.

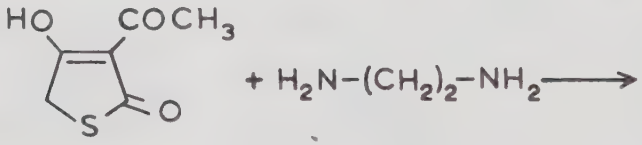


Die Formulierung als Enol-Imin 34 geht einmal aus der positiven Eisen(III)-chlorid-Reaktion hervor. Das IR-Spektrum weist eine scharfe NH_2-Bande bei etwa 3300 cm^{-1} auf. Die Absorption bei 3590 cm^{-1} könnte als O-H-Valenzschwingung gedeutet werden. Im Carbonylbereich erscheint nur eine Bande (1638 cm^{-1}, Thiolacton), wodurch ausgeschlossen werden kann, daß, wie bei 29, das Enamin vorlag. Auch das NMR-Spektrum paßt gut zu diesen Befunden: Je ein Singulett bei δ 3.88 bzw. 2.2 für die Methylen- bzw. Methylprotonen; im aromatischen Bereich werden vier Protonen des Phenylrestes registriert. Die NH_2-Protonen erscheinen bei δ 5.37 (langsamer Austausch); das Enolproton bei δ 12.8 (rascher Austausch) gibt sich durch leichtes Ansteigen der Grundlinie und das entsprechende Integral zu erkennen.

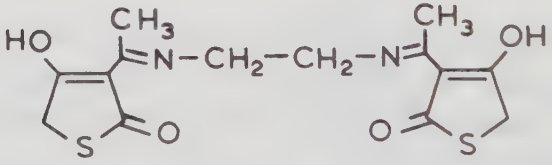
34 ließ sich durch Erhitzen in Methanol/Schwefelsäure zu 35 cyclisieren, wie sich aus der Elementaranalyse ergab. Die negative Eisen(III)-chlorid-Reaktion und das Fehlen der O-H- bzw. NH_2-Absorptionen im IR-Spektrum bestätigen diese Vorstellung. Die gleiche Verbindung konnte auch in einem Reaktionsschritt durch Umsetzung der Methoxy-verbindung 8 mit o-Phenylendiamin erhalten werden.

Anders als bei der geschilderten Umsetzung von 1 mit o-Phenylendiamin erhielten

Mosher und Mitarbeiter[28] bei den Reaktionen von Acyl-indandionen mit Phenylendiaminen neben der Bildung eines 1 : 1 Produktes ein 2 : 1 Reaktionsprodukt. Wahrscheinlich hängt das verschiedene Reaktionsverhalten von Acyl-indandionen und Acetylthiatetronsäure mit den unterschiedlichen Aciditäten der α,ß-Dicarbonylverbindungen zusammen. Aber auch die Basizität des eingesetzten Amins scheint eine Rolle zu spielen, denn wir beobachteten bei der Umsetzung von 1 mit der stärkeren Base Äthylendiamin die Bildung eines 2 : 1 Kondensationsproduktes (36).



1

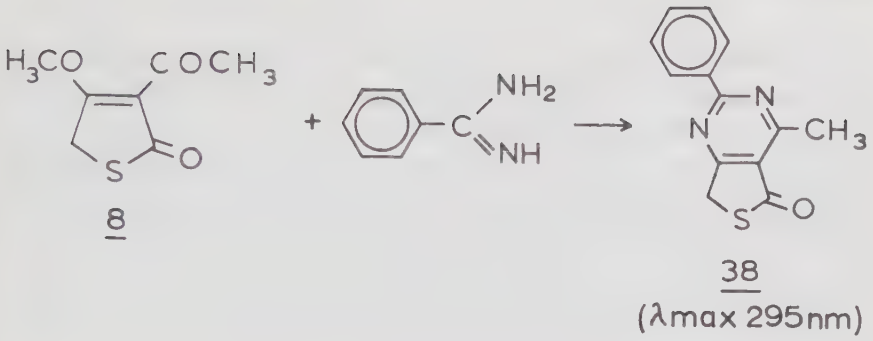


36

(λ max 297nm)

Das Massenspektrum lieferte das Molekulargewicht (340), das zusammen mit der Analyse die Bruttozusammensetzung $C_{14}H_{16}N_2O_4S_2$ ergab. Mit der Formulierung 36 stimmt auch das IR-Spektrum überein, dessen einzige Bande im Carbonylbereich (1650 cm^{-1}) dem Thiolacton zugeordnet ist. Im NMR-Spektrum erkennt man ein Singulett bei δ 3.2 bzw. 2.5 für die Äthylen- bzw. Methylprotonen. Die Enolprotonen erscheinen bei δ 13.58 (rasch austauschbar).

Eine andere bekannte Ringschlußreaktion von ß-Dicarbonylverbindungen ist ihre Umsetzung mit Amidinen zu Pyrimidinen[31].



Bei der Reaktion von 8 mit Benzamidin in äquimolarer Menge konnte eine gelbe Substanz isoliert werden, deren Elementaranalyse auf das Pyrimidin 38 paßt.

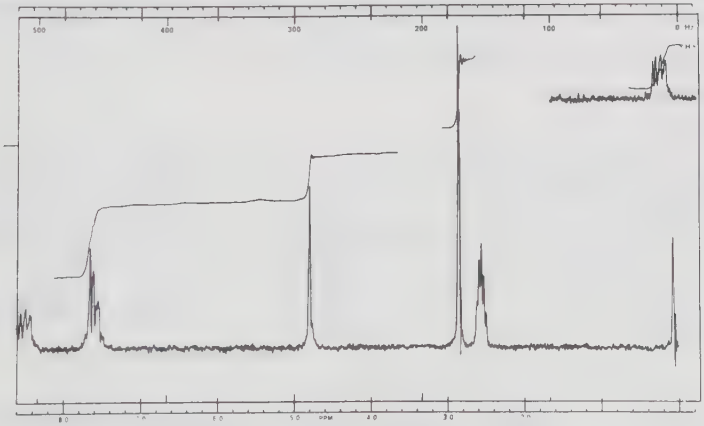


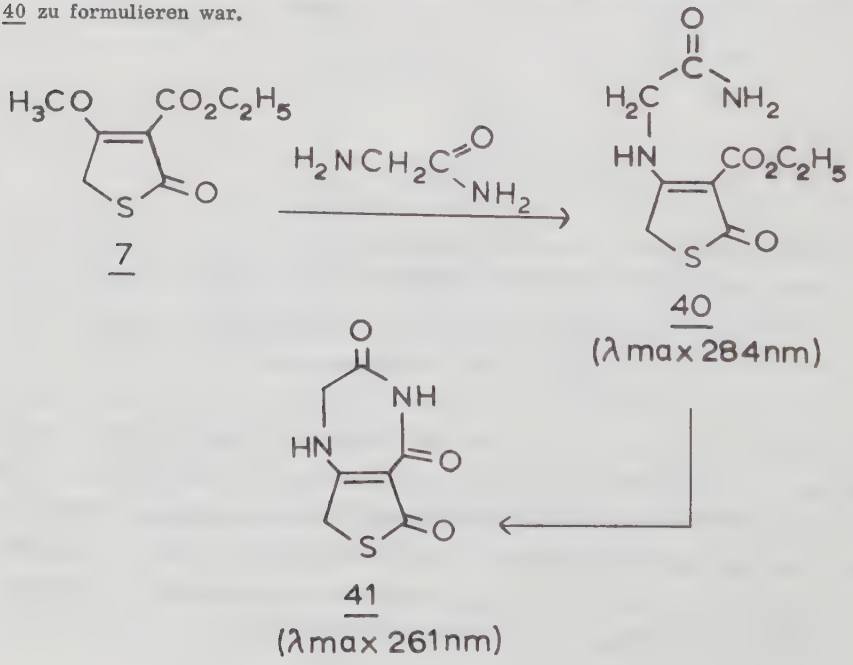
Abb. 14: NMR - Spektrum von 38

Dem entspricht das NMR-Spektrum (Abb. 14), das nur die Signale der Methylen-, Methyl- und aromatischen Protonen enthält. Bei erstaunlich hoher Frequenz, nämlich bei 1690 cm^{-1}, erscheint diesmal im IR-Spektrum die Thiolactonbande. Offenbar wird durch Ankondensation des Heterocyclus der Charakter der C_{3-4}-Doppelbindung der Ausgangsverbindung geändert. Es liegt daher kein echtes ungesättigtes Lacton mehr vor, was die Verschiebung der Carbonylfrequenz nach höheren Wellenzahlen bedingen

könnte[33].

Erfolglos blieb der Versuch, 1 mit Harnstoff oder Thioharnstoff zu den entsprechenden 2-Pyrimidinen bzw. Thio-pyrimidinen umzusetzen[31, 32]. Zwar konnten bei der Umsetzung mit Harnstoffen die entsprechenden Ketimide isoliert werden, bei Cyclisierungsversuchen mit verdünnter Säure wurde jedoch die Ausgangsverbindung 1 zurückgebildet[37]. Setzte man hingegen den Enoläther 8 mit Harnstoffen, Hydrazin oder Hydroxylamin um[38], so konnten keine einheitlichen Produkte erhalten werden. Ein orientierendes NMR-Spektrum zeigte, daß alle Versuchsansätze Gemische von drei oder mehr Verbindungen enthielten. Da alle Maßnahmen zur Isolierung einzelner Bestandteile fehlschlugen, wurden diese Reaktionen nicht weiter verfolgt.

Von Interesse war nun der Versuch, auch Enoläther der Thia-tetronsäure-3-carbonsäure-ester mit bifunktionellen Aminen umzusetzen. Bei der Reaktion von 7 mit Glycinamid erhielt man ein farbloses Reaktionsprodukt, das der Analyse nach als 40 zu formulieren war.

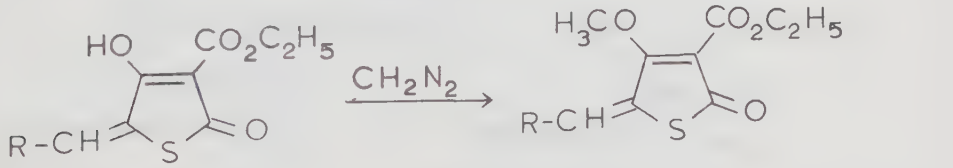


Das IR-Spektrum mit Banden bei 3405 (NH, NH_2), 1715 (nicht-chelatisierter Ester) und 1650 cm^{-1} (Thiolacton) spricht ebenfalls für die Formulierung 40.

Erhitzt man 40 mit Natriumalkoholat in DMSO, so bildet sich nach kurzer Zeit eine neue Verbindung. Wie die Analyse zeigt, hat 40 unter Austritt von Äthanol reagiert; dies und das Fehlen der Estercarbonylabsorption im IR-Spektrum führten zur Annahme der Struktur 41. In Übereinstimmung mit dieser Formulierung weist das NMR-Spektrum folgende Signale auf: Zwei Singuletts bei δ 4.2 bzw. 4.05 für die Methylenprotonen. Bei δ 11.32 und 2.36 erscheinen verbreiterte Absorptionen, die den NH-Protonen entsprechen und bei Zugabe von deuteriertem Wasser langsam verschwinden.

4. Struktur und Reaktionen von 5-Aryliden-thiatetronsäuren

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, können 5-Aryliden-thiatetronsäuren durch Kondensation von Thia-tetronsäuren mit Carbonylverbindungen hergestellt werden. Die Eisenchlorid-positiven Verbindungen dürften - nach den NMR-Spektren - wie die 5-unsubstituierten Thia-tetronsäuren überwiegend als Enole vorliegen. Die Enolisierung wird auch hier durch die Möglichkeit der Chelatbildung begünstigt. Dementsprechend zeigt das IR-Spektrum von 5 (Abb. 15) eine Bande bei 1710 cm^{-1}, die nach Methylierung von 5 zu 43 nach 1728 cm^{-1} verschoben wird.



5 R = Ph

42 R = Ph-CH=CH

43 R = Ph (λmax 345nm)

44 R = Ph-CH=CH (λmax 382nm)

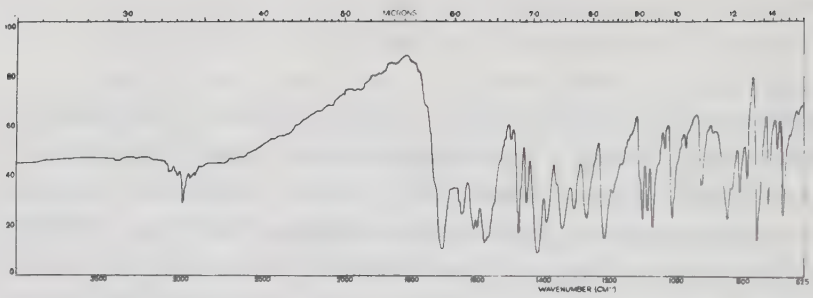
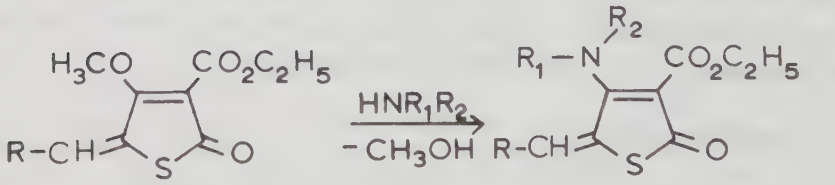


Abb. 15: IR-Spektrum von 5 in KBr

Im Lauf unserer Untersuchungen über Thia-tetronsäuren schien ein Vergleich des Reaktionsverhaltens der vorher beschriebenen 5-unsubstituierten Thia-tetronsäuren und der 5-Aryliden-thiatetronsäuren interessant zu sein.

Während die Enole, z.B. 5 oder 42, keine Neigung zu Austauschreaktionen mit Aminen zeigten, ließen sich die Methoxylverbindungen 43 sowie 44 in guter Ausbeute zu den erwarteten Enaminen umsetzen, wie aus folgendem Formelschema zu ersehen ist.



43 R=Ph
44 R=Ph-CH=CH

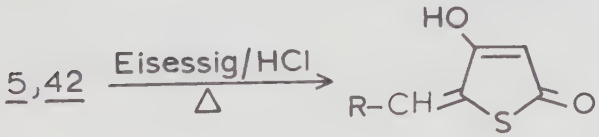
45, 46 R=Ph
47, 48 R=Ph-CH=CH

	R_1 R_2	ν C=O (Ester)	ν C=O (Thiolacton)	λ_{max}
45	$-CH_2$ - CH_2-	1690 cm^{-1}	1667 cm^{-1}	350 nm
46	Ph-CH_2 H	1680 cm^{-1}	1660 cm^{-1}	345 nm
47	$-CH_2$ - CH_2-	1700 cm^{-1}	1660 cm^{-1}	392 nm
48	Ph-CH_2 H	1680 cm^{-1}	1648 cm^{-1}	380 nm

Tabelle 5

Es fällt auf, daß die IR-Estercarbonylabsorptionen der Verbindungen 45 - 48 bei niedrigeren Wellenzahlen erscheinen als die entsprechenden Banden von 20 bzw. 21 (Tab. 5 u. Tab. 3). Offenbar bewirkt die Arylidengruppierung in 5-Stellung eine höhere Beteiligung der mesomeren Grenzstrukturen am Grundzustand. Es liegen daher keine echten Ester mehr vor, was die Verschiebung der Carbonylfrequenzen bedingen könnte.

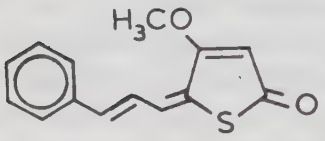
Unter Bedingungen, die bei der Thia-tetronsäure 3 unter Verseifung und Decarboxylierung zu 9 führten, konnten, ausgehend von 5 sowie 42, keine 3-unsubstituierten Arylidenverbindungen erhalten werden. Erst bei Anwendung energischerer Reaktionsbedingungen gelangte man zu den Substanzen 49 und 50.



49 R=Ph
(λmax 323nm)
50 R=Ph-CH=CH
(λmax 360 nm)

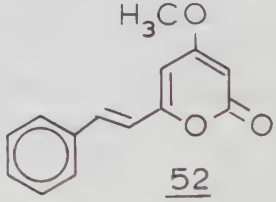
Für das Vorliegen der Enolstrukturen von 49 und 50 sprechen außer den Eisen(III)-chlorid-Reaktionen die NMR-Spektren. Von den Benzyliden- bzw. Cinnamylidensignalen sind die Absorptionen des Enolprotons sowie Vinylprotons deutlich abgesetzt. Mit der Enolformulierung stimmen auch die IR-Spektren überein: Die einzige Bande im Carbonylbereich (1640 cm^{-1} bei 49, 1628 cm^{-1} bei 50) liegt im für Thia-tetronsäuren typischen Bereich.

Interessant hinsichtlich der pharmakologischen Wirkung schien uns der Methyläther 51, der als Isomeres des Thio-Analogen von Desmethoxy-Yangonin 52, Inhaltsstoff aus der Kawa-Droge (von Piper methysticum), anzusehen ist[41].



51

(λmax 365 nm)

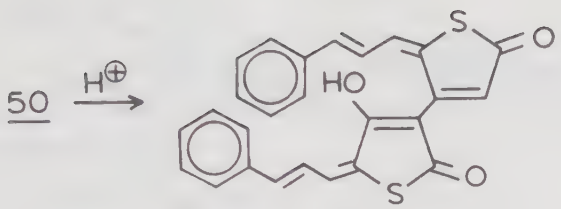


52

Für das Dihydrokawain fand man im Tierversuch eine beruhigende, krampflösende und lokalanästhesierende Wirkung. 51 dagegen hat nach vorläufigen Ergebnissen keine auffällige pharmakologische Wirkung[+].

Erhitzt man 50 in Eisessig, so erhält man die "Anhydroverbindung" 53.

[+] Für die Durchführung der Testung danken wir der Firma E. Merck, Darmstadt.



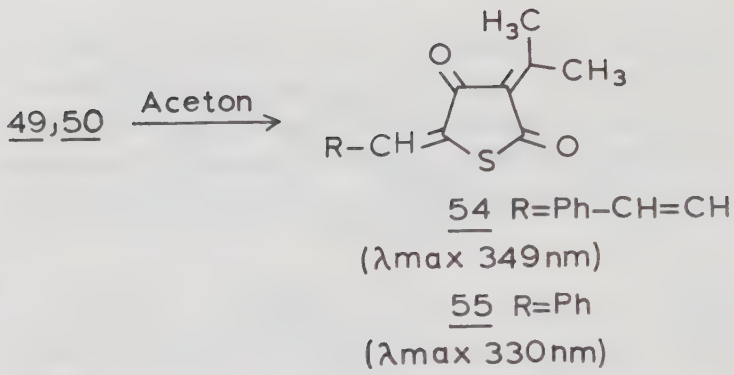
53

(λmax 365 nm)

Die Formulierung 53 wurde durch Analyse und Spektren bestätigt. Für die Vorstellung von der Struktur der "Anhydro-Verbindung" ist folgende Beobachtung wichtig: Während beim Übergang von 9 zu 10 das UV-Absorptionsmaximum um 14 nm bathochrom verschoben wurde, konnte beim Substanzpaar 50/53 keine derartige Rotverschiebung festgestellt werden. Dies ist offenbar auf sterische Hinderung der Koplanarität und damit der Konjugation zurückzuführen[44, 45].

Umsetzungen mit Carbonylverbindungen

Bei dem Versuch, 50 aus Aceton umzukristallisieren, erhielt man eine neue Verbindung. Die Analyse spricht für das Vorliegen 54. Um die Benzyliden-thiatetronsäure zu der entsprechenden Isopropylidenverbindung 55 umzusetzen, mußten energischere Reaktionsbedingungen angewandt werden. Erst nach mehrstündigem Kochen in Aceton/HCl entstand die Verbindung 55.



Die IR-Spektren der Kondensationsprodukte weisen neben der Thiolactonbande (54 bei 1660, 55 bei 1665 cm^{-1}) je eine Carbonylbande bei 1685 bzw. 1698 cm^{-1} auf. Mit der Formulierung 54 bzw. 55 stimmen auch die NMR-Spektren überein. Das in Chloroform aufgenommene Spektrum von 54 z. B. zeigt neben den Protonen des Cinnamylidenrestes ein aufgespaltenes Signal für die Methylprotonen (Abb. 16).

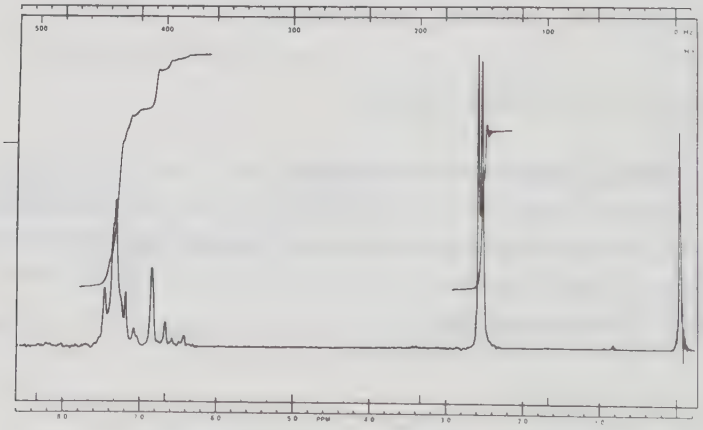
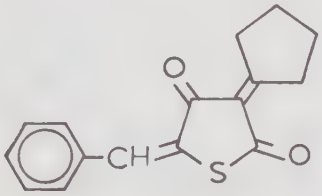


Abb. 16: NMR-Spektrum von 54 in $CDCl_3$

Die Bildung eines Pyranderivates wie z. B. 12, das durch Reaktion der 5-unsubstituierten Thia-tetronsäure 9 mit Aceton entstanden war, konnte bei der entsprechenden Umsetzung der Arylidenverbindung 49 mit Aceton nicht nachgewiesen werden; es

entstand als einziges Produkt das oben beschriebene 55.

Als weitere Verbindung des 3-Alkylidentyps wurde mit Cyclopentanon 56 hergestellt; die Kondensation gelang durch Erhitzen der Komponenten mit p-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider.

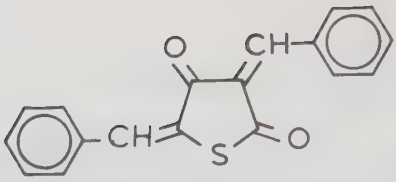


56

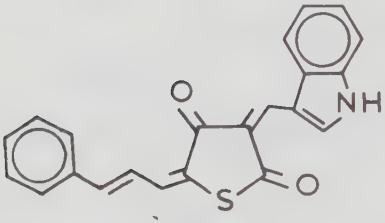
	λ_{max}	ν C=O (Thiolacton)	ν C=O (Ketocarbonyl)
56	328 nm	1665 cm^{-1}	1700 cm^{-1}
58	345 nm	1620 cm^{-1}	1687 cm^{-1}
59	457 nm	1640 cm^{-1}	1670 cm^{-1}
60	450 nm	1645 cm^{-1}	1680 cm^{-1}
61	411 nm	1667 cm^{-1}	1690 cm^{-1}

Tabelle 6

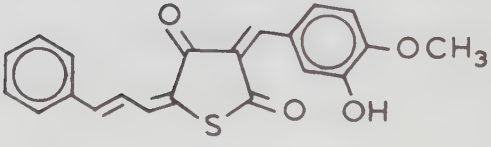
Die Umsetzungen von 49 sowie 50 mit äquimolarer Menge Benzaldehyd, sowie Zimtaldehyd, Vanillin oder Indolcarbaldehyd lieferten in allen Fällen die entsprechende Verbindung vom Typ 58 - 61.



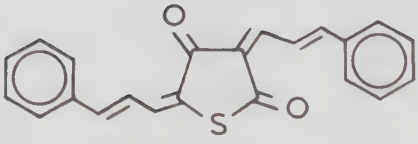
58



59



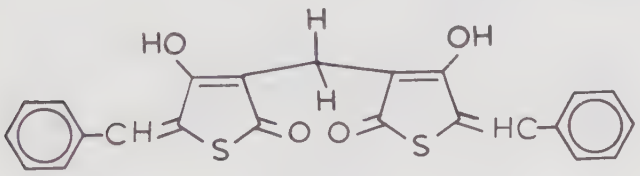
60



61

Mit den Formulierungen 56 sowie 58 - 61 stimmen auch die IR-Spektren überein: Die Thiolacton- bzw. Ketocarbonylbanden (Tab. 6) liegen im für Thia-tetronsäuren typischen Bereich.

Als Reaktionsprodukt der Umsetzung von 49 mit Formaldehyd konnte man analog zu der aus 9 und Formaldehyd erhaltenen Verbindung die Substanz 57 isolieren.



57

(λmax 335nm)

Fast alle beschriebenen Umsetzungen von 3-unsubstituierten Aryliden-thiatetronsäuren mußten im stark sauren Medium vorgenommen werden. Unter wesentlich milderen Bedingungen läßt sich die Verbindung 62 aus 49 und DMFA darstellen.

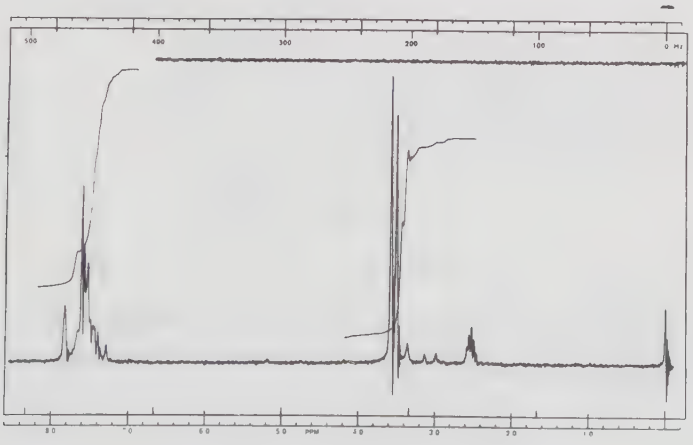
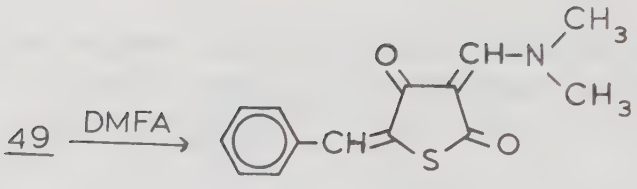


Abb. 17: NMR-Spektrum von 62

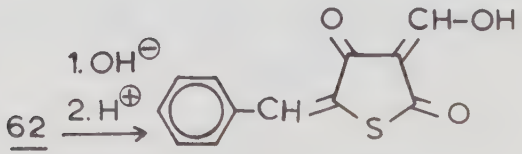


62

(λmax 327nm)

Wie bei der Verbindung 14 zeigt das NMR-Spektrum (Abb. 17) von 62 Aufspaltung des Signales der N-Methylgruppen.

62 ergab bei der alkalischen Hydrolyse die Hydroxymethylen-Verbindung 63.

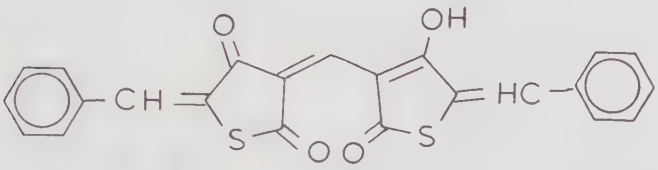


63

(λmax 332nm)

Mit dieser Formulierung stimmen sowohl das IR-Spektrum als auch das NMR-Spektrum überein. Hierbei sind die bei 1700 bzw. 1635 cm^{-1} auftretenden Absorptionen dem C_4-Carbonyl bzw. dem Thiolacton zuzuordnen. Im NMR-Spektrum erkennt man bei δ 12.44 eine verbreiterte Absorption, die nach D_2O-Austausch verschwindet. Das Singulett bei δ 9.1 entspricht seiner Lage nach dem der Hydroxylgruppe benachbarten Vinylproton; die Benzylidenprotonen erscheinen bei δ 7.6 (Vinylproton) bzw. 7.5 - 7.3 (Phenylprotonen).

Als Nebenprodukt bei der Hydrolyse von 62 entsteht in geringer Menge eine rote Substanz. Diese muß, nach Analyse und Spektren zu urteilen, der Formulierung 64 entsprechen.



64

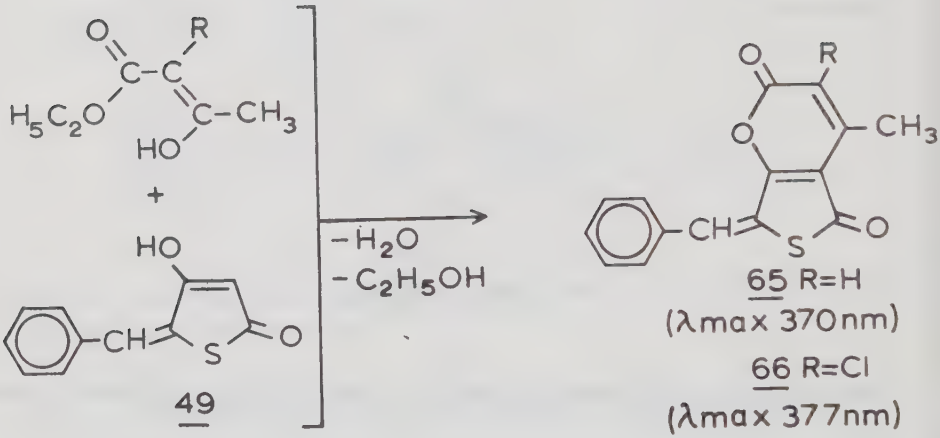
(λmax 456 nm)

Die gleiche Verbindung konnte auch durch Umsetzung von 63 mit 49 erhalten werden.

Unter Bedingungen, die bei 5-unsubstituierten Thia-tetronsäuren zu Ringschlüssen (35, 38 sowie 41) führten, konnten, ausgehend von den 5-Arydiden-verbindungen 6 bzw. 43 keine einheitlichen Produkte erhalten werden.

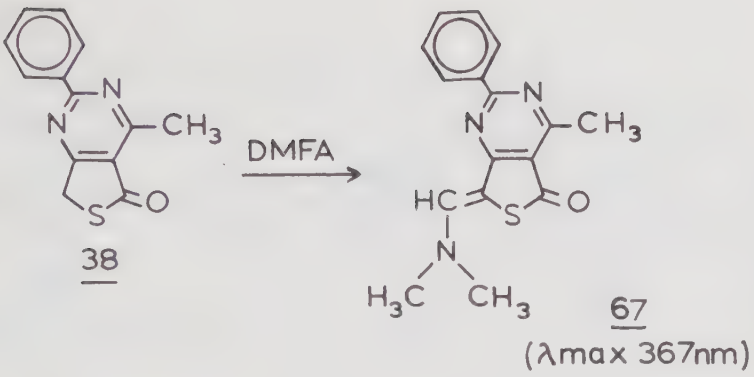
Wie Pechmann und Duisberg[51] gezeigt haben, lassen sich aus Phenolen durch Kondensation mit ß-Ketocarbonsäureestern in Gegenwart von Aluminiumchlorid α-Pyrone synthetisieren. Aus denselben Komponenten erhielt Simonis[52] mit Phosphorpentoxyd γ-Pyrone.

Der Versuch, diese Kondensationen mit 3-unsubstituierten Aryliden-thiatetronsäuren anstelle von Phenolen durchzuführen, verlief positiv. Mit Acetessigester bzw. α-Chloracetessigester erhielten wir unter Pechmann-Duisberg-Bedingungen die α-Pyrone 65 bzw. 66.



Die α-Pyronstruktur ergibt sich aus den IR-Spektren von 65 bzw. 66. Die Carbonylbanden liegen bei 1758 bzw. 1756 cm^{-1}. Das ist erheblich kürzerwellig als die üblichen Literaturangaben über C=O-Valenzschwingungen in α-Pyronen (um 1720 cm^{-1})[35]. Eine derartige Verschiebung könnte durch Ringspannung verursacht werden. Bei Vorliegen eines γ-Pyrons sollte man eine Carbonylabsorption bei etwa 1650 cm^{-1} erwarten. Die Thiolactonfrequenzen von 65 bzw. 66 werden bei 1693 bzw. 1690 cm^{-1} registriert. Eine gleichsinnige Verschiebung wurde bei der Verbindung 38 geschildert.

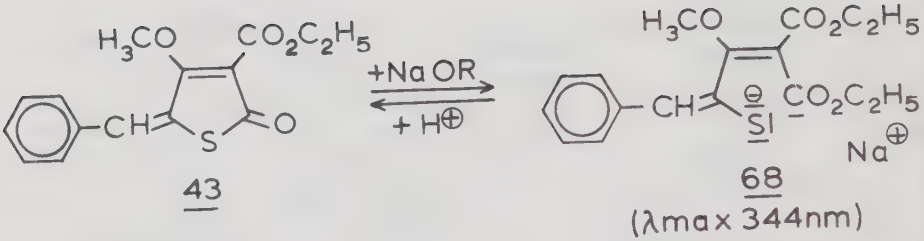
Da die Herstellung weiterer heterocyclischer Derivate von 5-Aryliden-thiatetronsäuren auf Schwierigkeiten stieß, versuchten wir die nachträgliche Einführung einer Benzylidengruppe in 12, 35, 38 und 41. Dies war in keinem Fall möglich; es entstanden nur schmierige Reaktionsprodukte. Daraufhin wurden genannte Verbindungen mit DMFA umgesetzt. Dabei gelang es, aus dem Reaktionsgemisch von 38 mit DMFA in geringer Ausbeute rote Kristalle zu gewinnen. Es handelt sich um die gewünschte Verbindung 67.



38 67

Das in DMSO aufgenommene NMR-Spektrum zeigt außer dem Multiplett der aromatischen Protonen zwei Singuletts im Flächenverhältnis 3 : 6 bei δ 2.84 bzw. 3.4 für die Methylprotonen des Pyrimidinringes bzw. der Dimethylaminogruppe; das Vinylproton wird bei ungewöhnlich tiefem Feld (δ 9.1) registriert.

Wie schon erwähnt, wird der Lactonring der Thia-tetronsäuren durch Säuren oder Basen nicht aufgespalten. Auch der Versuch, die Lactongruppierung der Methoxylverbindung 7 mit Alkoholat aufzuspalten, scheiterte, da stattdessen ein resonanzstabilisiertes Anion gebildet wurde. Diese "Ausweichreaktion" ist beim Äther der Benzylidenverbindung 43 nicht mehr möglich, so daß nun Ringspaltung zu erwarten war. Bei der Umsetzung von 43 mit Natrium-äthylat konnten wir ein gelbes Salz isolieren. Die Analyse zeigte, daß ein "Addukt" der Komponenten im Molverhältnis 1 : 1 vorlag. Aufschluß über die Struktur gibt das NMR-Spektrum, das in Übereinstimmung mit dem Analysenergebnis zwei Äthoxylgruppen anzeigt. Ferner sind zu sehen: Ein Vinylproton, das Multiplett der aromatischen Protonen und das Singulett der Methoxylgruppe. Es handelt sich demnach um das ringoffene Salz 68, das beim Ansäuern wieder zur Thia-tetronsäure 43 recyclisiert.



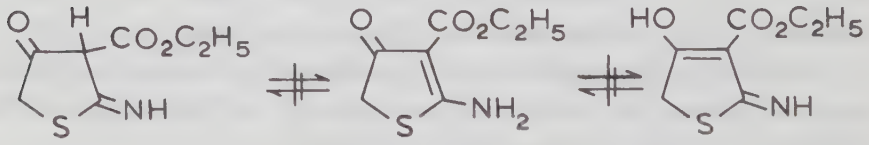
43 68

(λmax 344nm)

Dieses Ergebnis verdient Beachtung, weil die gleichartig substituierte Tetronsäure sich anders verhält. Hier konnte man nach Lactonaufspaltung mit Alkoholat und anschließendem Behandeln mit Säure eine Cyclisierung zu einem Cyclopenten-Derivat beobachten[54].

Durch Umsetzung von 68 mit Aminen hofften wir, den Schwefel gegen Stickstoff austauschen zu können. Es gelang jedoch nicht, 68 mit Anilin oder Benzylamin zur Reaktion zu bringen. Wie ein orientierendes DC-Chromatogramm zeigte, war unter den angewandten Bedingungen keine Umsetzung von 68 mit den Aminen erfolgt.

5. Struktur und Reaktion von 2-Imido-thiatetronsäure



a 69 b

(λmax 285nm)

Verbindungen vom Typ 69 wurden erstmals von E. Benary[3, 34] hergestellt. Wegen der fehlenden Eisen(III)-chlorid-Reaktion formulierte er die Substanzen nach 69a.

Zur Nachprüfung, insbesondere in Hinblick auf eine mögliche Tautomerie, stellten wir die Verbindung auf dem von Benary beschriebenen Wege her.

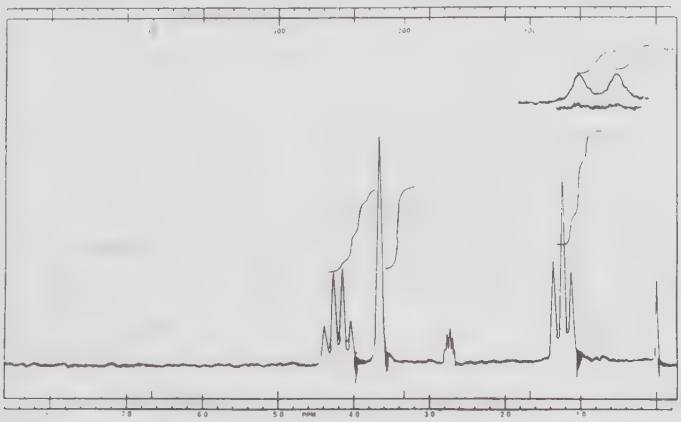
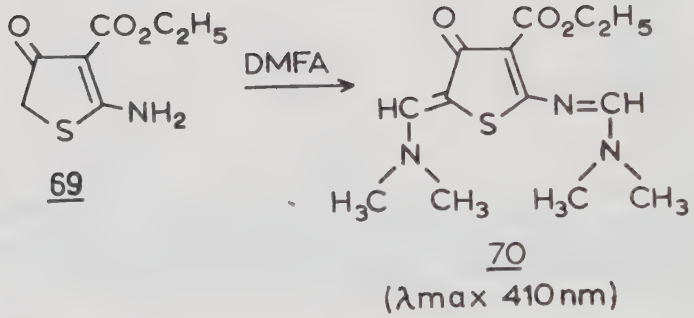


Abb. 18: NMR-Spektrum von 69

Aufschluß über die Struktur gibt das NMR-Spektrum (Abb. 18): Das Singulett bei δ 3.64 entspricht seiner Lage nach einer Methylengruppe in Nachbarschaft zu einem Heteroatom. Die Signale bei δ 9.1 und 8.53 verschwinden langsam bei Zugabe von D_2O. Das Protonenverhältnis beträgt hierbei 2 : 1 : 1 und paßt auf die Formulierung der Substanz als 2-Amino-4-oxo-4,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester 69. Die Aufspaltung der NH_2-Gruppe ist aus der Mesomerie des vinylogen Amids zu verstehen, die der C-N-Bindung partiellen Doppelbindungscharakter verleiht und die Rotation behindert. Eine Tautomerie scheint dem NMR-Spektrum nach nicht vorzuliegen.

Eine andere Möglichkeit, die wesentlichen Strukturelemente von 69 nachzuweisen, ist die Umsetzung mit N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal. Nach der Erfahrung von E. Blumenthal[17], der das O-Analoge von 69 untersuchte, erwartete man dabei die Bildung des Formamidins 70.



Die Reaktion ließ sich glatt verwirklichen.

Zusammenfassung

Es wird über Herstellung, Struktur und einigen Umsetzungen von Derivaten der Thiatetronsäure (3-Acetyl-4-hydroxy-2,5-dihydrothiophen-2-on, 4-Hydroxy-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester und 4-Hydroxy-2,5-dihydrothiophen-2-on) berichtet.

Die Synthese der 5- unsubstituierten Thia-tetronsäuren erfolgt nach einer abgewandelten, im Prinzip jedoch bekannten Methode; 5-Benzyliden-thiatetronsäuren konnten auch auf einem neuen Syntheseweg aus Benzyliden-thioxolanon und CH-aciden Verbindungen erhalten werden.

Bei 5-unsubstituierten und 5-substituierten Thia-tetronsäuren wurden die spektralen Eigenschaften sowie das Reaktionsverhalten gegenüber Aminen und Carbonylverbindungen untersucht. Bei der Umsetzung der entsprechenden Thia-tetronsäureester mit Alkoholationen zeigten sich Unterschiede zwischen den genannten Verbindungstypen: Eine Aufspaltung des Heterocyclus wurde nur bei den 5-Aryliden-thiatetronsäuren beobachtet.

Beide Verbindungsklassen ließen sich mit geeigneten Reagenzien (Carbonylverbindungen, Amine) zu Bi- oder Tricyclen umsetzen.

Die Substanzen sollen auf ihre physiologische Wirkung untersucht werden.

Literaturverzeichnis

1) E. Benary, Ber. dtsch. chem. Ges. 46, 2107 (1913)

2) R. Anschütz und R. Böcker, Liebigs Ann. Chem. 368, 53 (1909)

3) E. Benary, Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 1943 (1910)

4) W. Bertram, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 468 (1903)

5) E. Benary, Ber. dtsch. chem. Ges. 46, 2106 (1913)

6) E. Benary, Ber. dtsch. chem. Ges. 46, 2015 (1913)

7) E. Benary, Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 1946, 1948, 1952, 1955 (1913)

8) M.D. O'Mant, Brit. Patent Nr. 1 058 243, ref.: C.A. 67, 2180 n (1967)

9) G. J. Stacey, Brit. Patent Nr. 1 056 268 (1967)

10) H. Pouwels, Neth. Appl. 6 502 322, ref.: C.A. 65, 46320 v (1967)

11) G.A. Coppens, Belg. Patent Nr. 661 255, ref.: C.A. 65, 13660 (1966)

12) E. Knoevenagel, Ber. dtsch. chem. Ges. 33, 2140 (1900); ibid. 35, 1137 (1902)

13) H. Henecka in Houben-Weyl-Müller, Bd. 4/2 (1955) S. 26 ff. u. Bd. 8 (1952) S. 450

14) Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissensch., Berlin 1967, S. 461

15) K. K. Harigel, Diss. München 1967

16) H.-D. Stachel und K. K. Harigel, Naturw. 54, 367 (1967)

17) E. Blumenthal, Diss. München 1969

18) M. Nishio und T. Ito, Agr. Biol. Chem. 29, 782 - 31 (1965)

19) Helv. Patent Nr. 5 611 616 (1922)

20) L. J. Haynes und J. R. Plimmer, Quart. Rev. (chem. Soc. London) 14, 292 (1960)

21) W. Uhde und K. Hartke, Chem. Ber. 103, 2657 (1970)

22) F. Effenberger, Angew. Chem. 81, 374 (1969)

23) L. Knorr und H. Hörlein, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 1409 (1906)

24) J. Décombe, Ann. Chimie 18, (10) 81 (1932);
vgl. C. Goldschmidt, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 105 (1896)

25) G. Papenberg, Diss. München 1971

26) H. Dahn und G. Rotzler, Helv. chim. Acta 413, 1555 (1960), bes. Fußnote S. 1557

27) D. H. Williams und I. Fleming, Spectroscopic Methods in Organic Chemistry, McGraw-Hill Publishing Comp. Ltd., Maidenhead 1, Übers.: B. Zeeh, S. 26 (1966)

28) W. A Mosher und S. Piesch, J. org. Chemistry 35, 2109-2112 (1970)

29) J. A. Barltrop, C. G. Richards, D. M. Russel und G. Ryback, J. chem. Soc. (London) 1959, 1132

30) A. Haley und P. Maitland, J. chem. Soc. (London) 1951, 3159

31) Pinner, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 2124 (1893); s. a. P. Ch. Mitter und A. Bhattachary, J. Indian chem. Soc. 4, 149 (1937)

32) Henecka, Chemie der ß-Dicarbonylverbindungen, Springer-Verlag 1950, S. 366 ff.

33) Grove und Willis, J. chem. Soc. (London) 1951, 877

34) B. Autenrieth, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 3464 (1903)

35) L. J. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, Verlag Dr. D. Steinkopf, Darmstadt 1966, S. 109 ff. und S. 146

36) Evans, J. prakt. Chem. 48, (2) 491 (1893)

37) H. R. Christen, Grundlagen der org. Chemie, Verlag Sauerlander Aarau Diesterweg-Salle, Frankfurt a. Main 1970, S. 520

38) W. A. Mosher und W. E. Meier, J. org. Chemistry, 35, 3685-88 (1970)

39) Brit. Patent Nr. 1.004 663 (1955); s. a. J. agric. chem. Soc. Japan, Bull. 28, 174 (1954)

40) Houben-Weyl-Müller, Bd. XI/1 (1957), S. 172

41) M. W. Klohs, F. Keller, R. E. Williams und G. E. Gronheim, J. Med. Pharm. Chem. 1, 95 (1959)

42) D. Shiho und K. Kanayama, J. chem. Soc. Japan 65, 237 (1944), ref.: C. A. 41, 3800 b (1947)

43) D. Shiho, J. chem. Soc. Japan 65, 135 (1944), ref.: C. A. 41, 3999 i (1947)

44) G. W. Gray (Ed.) Steric Effects in Conjugated Systems, Butterworth, London 1958, Chapter 3

45) C. N. R. Rao (Ed.), Ultra-Violet and Visible Spectroscopy, Butterworth, London 1967, Chapter 8

46) P. Rabe, Liebigs Ann. Chem. 332, 11 (1904); ibid. 360, 265 (1908)

47) H. Hellmann und D. Dieterich, Liebigs Ann. Chem. 632, 73 (1960)

48) H. Hellmann und G. Opitz, Angew. Chem. 68, 265 (1956)

49) J. Thesing und Mitarbeiter, Chem. Ber. 87, 1084 (1954); ibid. 88, 1978 (1955)

50) O. H. Mattsson und G. Sundstrom, Acta chem. Scand. 24, 227 (1970)

51) H. v. Pechmann und C. Duisberg, Ber. dtsch. chem. Ges. 16, 2119 (1883); s. a. E. Petschek und H. Simonis, Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 2014 (1913)

52) H. Simonis und C. B. A. Lehmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 47, 692 (1914)

53) H. Krauch und W. Kunz, Namenreaktionen der Organischen Chemie, Dr. A. Hüthig Verlag, Heidelberg 1960

54) M. Haas, geplante Diss. München 1972

55) H. Salkowski, Liebigs Ann. Chem. 174, 259 (1874); s. a. W. Borsche, Ber. dtsch. chem. Ges. 56, 1488 (1923)

56) E. R. Alexander, Principles of Ionic Organic Reaktions, John Wiley & Sons, New York 1950, S. 127

EXPERIMENTELLER TEIL

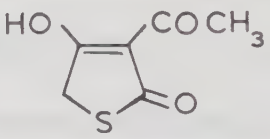
Allgemeine Angaben über Geräte

Schmelzpunkte wurden mit dem Mettler FP1, Zersetzungspunkte im Lindströmblock bestimmt.
Die UV-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER Spektrophotometer 137 UV ausgeführt.
Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte in einem PERKIN-ELMER Spektralphotometer Infrarcord 257 in Kaliumbromid.

Die NMR-Spektren wurden mit einem VARIAN A-60 A Analytical NMR-Spectrometer oder einem VARIAN T-60 Gerät aufgenommen, wobei das jeweils angegebene Lösungsmittel verwendet wurde und Tetramethylsilan als innerer Standard diente.
Die Massenspektren wurden in einem VARIAN CH 7-Gerät ermittelt.

Für die Bestimmung der Elementaranalysen und die Aufnahme der NMR-Spektren bin ich Frau I. Stekker zu großem Dank verpflichtet.

1. 3-Acetyl-4-hydroxy-2,5-dihydrothiophen-2-on (1)



Zu 1 Mol in ätherischer Lösung bereitetem Magnesiumacetessigester[14] (24,32 g Magnesium, 130,14 g Acetessigester) tropft man unter Eiskühlung 152,12 g Acetylthioglykoylchlorid[6], rührt noch 1 h unter Kühlung und läßt über Nacht stehen. Dann wird unter Eiskühlung eine Mischung von 400 ml Eis und 25 ml konz. Schwefelsäure zugesetzt, die Ätherschicht abgetrennt und noch zweimal ausgeäthert. Man wäscht die vereinigten Ätherextrakte mit Wasser annähernd neutral, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Löst man das zurückbleibende Öl in 3 N Natronlauge, so scheiden sich beim Ansäuern mit 3 N Schwefelsäure farblose Nadeln ab.

Ausbeute 50 % d. Th. Schmp. 86° (aus Äthanol), (Lit.: 86 - 88°).

Rote Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

$C_6H_6O_3S$ (158,15)

Ber. C 45,53 % H 3,81 % S 20,28 %

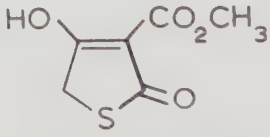
Gef. C 45,40 % H 3,92 % S 20,38 %

UV (Methanol): λ_{max} = 261 nm

IR (KBr): 3450, 2960, 2920, 1960, 1655, 1623, 1590 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): siehe Abb. 3

2. 4-Hydroxy-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäuremethylester (2)



Herstellung erfolgt analog 1 aus Magnesium-malonsäure-dimethylester und Acetylthioglykoylchlorid. Ausbeute 55 % d. Th. Schmp. 176° (aus Äthanol). Rote Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

$C_6H_6O_4S$ (174,16)

Ber. C 41,82 % H 3,47 % S 18,42 %

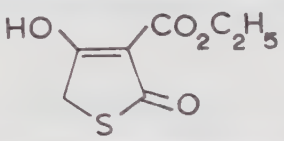
Gef. C 41,85 % H 3,57 % S 18,20 %

UV (Methanol): λ_{max} = 232 nm

IR (KBr): 2950, 2910, 1685, 1645, 1600 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 10.8 (s, 1H, verbreitert, austauschbar);
4.18 (s, 2H); 3.72 (s, 3H)

3. 4-Hydroxy-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (3)



Herstellung erfolgt analog 1 aus Magnesium-malonsäure-diäthylester und Acetylthioglykoylchlorid.

Ausbeute 55-70 % d. Th. Schmp. 122° (aus Äthanol), (Liter.: 123°).

Rote Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

$C_7H_8O_4S$ (188,13)

Ber. C 44,41 % H 4,36 %

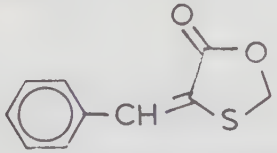
Gef. C 44,15 % H 4,35 %

UV (Methanol): λ_{max} = 233 nm

IR (KBr): siehe Abb. 2

NMR (Dioxan): siehe Abb. 1

4. 5-Benzyliden-1,3-thioxolan-4-on (4)[18]



Zu einer Suspension von 1,0 g α-Mercaptozimtsäure[19] in 6 ml Eisessig fügt man 2 ml 37 %ige Formaldehydlösung. Das Gemisch wird auf einem siedenden Wasserbad 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen werden die isolierten Kri-

stalle abgesaugt. Ausbeute 70 % d. Th. Schmp. 143-144° (aus Methanol), (Lit.: Schmp. 140°).

$C_{10}H_8O_2S$ (192,20)

Ber. C 62,60 % H 4,18 %

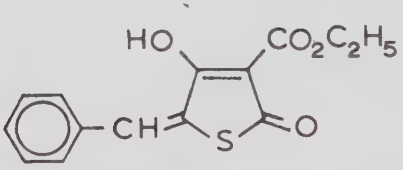
Gef. C 62,51 % H 4,20 %

UV (Methanol): λ_{max} = 325 nm

IR (KBr): 2980, 1720, 1580 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 7.8-7.25 (m, 6H); 5.6 (s, 2H)

5. 5-Benzyliden-4-hydroxy-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (5)



a) Durch Aldolkondensation[9]:

1,88 g (0.01 Mol) der Thia-tetronsäure 3 werden in einer Mischung aus 1,06 g (0,01 Mol) Benzaldehyd, 0,53 g Piperidin und 10 ml Äthanol 6 h unter Rückfluß erhitzt. Läßt man erkalten und säuert mit verdünnter HCl an, so fällt die gelbe Verbindung aus.

Ausbeute 70 % d. Th. Schmp. 130,5° (aus Acetonitril).

Rote Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

b) Aus dem Thioxolanon 4:

5,0 g 4 werden mit der äquimolaren Menge Kalium-malonsäurediäthylester in 50 ml Äthylenglykoldimethyläther 6 h unter Rückfluß und Rühren erhitzt. Der erhaltene Salzniederschlag wird in Äthanol aufgeschwämmt und mit konz. HCl behandelt. Nach Eindampfen der äthanolischen Lösung erhält man ein Rohprodukt, das aus Äthanol umkristallisiert wird. Ausbeute 40 % d. Th. Schmp. 132°.

$C_{14}H_{12}O_4S$ (276,29)

Ber. C 60,91 % H 4,37 %

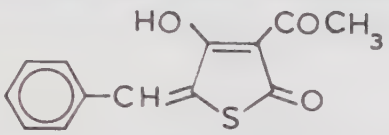
Gef. C 60,60 % H 4,27 %

UV (Methanol): λ_{max} = 334, 231 nm

IR (KBr): siehe Abb. 15

NMR (d_6DMSO): δ 10.1 (s, 1H, austauschbar); 7.8 (s, 1H); 7.7-7.4 (m, 5H); 4.3 (q, 2H, I = 7 Hz); 1.25 (t, 3H, I = 7Hz)

6. 3-Acetyl-5-benzyliden-4-hydroxy-2,5-dihydrothiophen-2-on (6)



Herstellung analog 5 a) aus 1 und Benzaldehyd. Ausbeute 40 % d. Th. Schmp. 150° (aus Äthanol). Rote Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

$C_{13}H_{10}O_3S$ (246,28)

Ber. C 63,33 % H 4,07 %

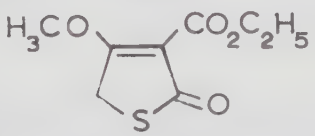
Gef. C 63,13 % H 4,05 %

UV (Methanol): λ_{max} = 263 nm

IR (KBr): 1695, 1629, 1600 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 10.14 (s, 1H, verbreitert, austauschbar); 7.84 (s, 1H); 7.8-7.4 (m, 5H); 2.46 (s, 3H)

7. 4-Methoxy-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (7)



3 wird in eine ätherische Lösung von überschüssigem Diazomethan eingetragen. Aus dem Verdampfungsrückstand erhält man farblose Kristalle, die bei 94° schmelzen (aus Äthanol). Ausbeute quantitativ.

$C_8H_{10}O_4S$ (202,79)

Ber. C 47,50 % H 4,90 %

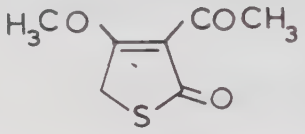
Gef. C 47,51 % H 4,93 %

UV (Methanol): λ_{max} = 245 nm

IR (KBr): 3000, 2963, 2920, 1708, 1655, 1618 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 4.5 (s, 2H); 4,18 (q, 2H, I = 7Hz); 4.1 (s, 3H); 1.2 (t, 3H, I = 7Hz);

8. 3-Acetyl-4-methoxy-2,5-dihydrothiophen-2-on (8)



Herstellung erfolgt analog 7 aus 1 und Diazomethan. Ausbeute 30 % d. Th. Schmp. 163° (aus Methanol).

$C_7H_8O_3S$ (172,18)

Ber. C 48,80 % H 4,68 %

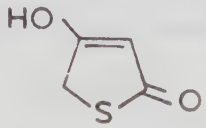
Gef. C 49,25 % H 4,82 %

UV (Methanol): λ_{max} = 253, 215 nm

IR (KBr): 3000, 2969, 1655, 1623 (Schulter), 1500 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): δ 4.32 (s, 3H); 3.8 (s, 2H); 2.5 (s, 3H)

9. 4-Hydroxy-2,5-dihydrothiophen-2-on (9)



Die Herstellung erfolgt aus 3 durch einstündiges Erhitzen in Wasser. Die vom Ungelösten abgetrennte Flüssigkeit wird im Vakuum stark eingeengt und filtriert. Aus der konzentrierten Lösung scheidet sich 9 in kleinen farblosen, manchmal etwas braun gefärbten Nadeln ab. Ausbeute 50 % d. Th. Schmp. 115° (aus Wasser), (Lit.: 117°). Schwache Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

$C_4H_4O_2S$ (116,07)

Ber. C 41,50 % H 3,48 %

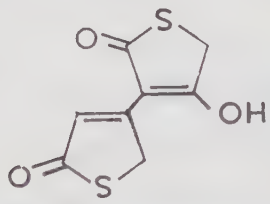
Gef. C 41,50 % H 3,37 %

UV (Methanol): λ_{max} = 233 nm

IR (KBr): 3420, 2905, 2600, 1699, 1630, 1550 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 10.4-9.3 (angehobene Grundlinie, 1H, austauschbar);
5.38 (s, 1H); 4.05 (s, 2H)

10. 3-(2-Oxo-2,5-dihydrothien-4-yl)-4-hydroxy-2,5-dihydrothiophen-2-on (10)



9 wird in Eisessig zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten fallen farblose Kristalle aus. Ausbeute 40 % d. Th. Schmp. 266° (Zers.) (aus Methanol). Rote Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

$C_8H_6O_3S_2$ (214,24)

Ber. C 44,66 % H 2,83 %

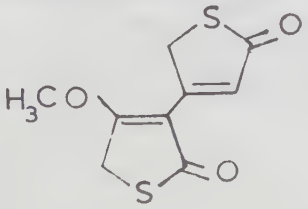
Gef. C 44,65 % H 2,78 %

UV (Methanol): λ_{max} = 347, 269 nm

IR (KBr): 3450, 3000, 2920, 1670, 1648 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 9.63 (s, 1H, verbreitert, austauschbar);
6.9 (s, 1H); 4.57 (s, 2H); 4.0 (s, 2H)

11. 3-(2-Oxo-2,5-dihydrothien-4-yl)-4-methoxy-2,5-dihydrothiophen-2-on (11)



Herstellung erfolgt analog 7 aus 10 und Diazomethan. Farblose Kristalle. Ausbeute 10 % d. Th. Schmp. 172° (aus Methanol).

$C_9H_8O_3S_2$ (228,16)

Ber. C 47,40 % H 3,54 % S 27,91 %

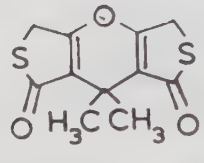
Gef. C 47,40 % H 3,72 % S 27,60 %

UV (Methanol): λ_{max} = 283, 230 nm

IR (KBr): 2920, 1645 (Schulter), 1529 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 6.95 (s, 1H); 4.6 (s, 4H); 4.24 (s, 3H)

12. 2,6-Bis-merkaptomethyl-4,4-dimethyl-pyran-3,5-dicarbonsäure-bis-thiolacton (12)



9 wird in Aceton/konz. HCl (9 + 1) 15 Min. erhitzt. Aus der Lösung scheiden sich beim Erkalten farblose Kristalle ab, die aus viel Methanol umkristallisiert werden. Ausbeute 50 % d. Th. Schmp. 209° (Zers.).

$C_{11}H_{10}O_3S_2$ (254,32)

Ber. C 51,82 % H 3,94 %

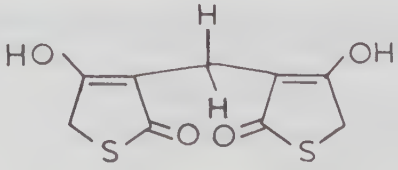
Gef. C 51,51 % H 3,92 %

UV (Methanol): λ_{max} = 292, 232 nm

IR (KBr): 2950, 1665 (Schulter), 1615 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): siehe Abb. 6

13. 3,3'-Methylenbis-(4-hydroxy-2,5-dihydrothiophen-2-on) (13)



9 wird mit einem Überschuß von wäßrig-methanolischer Formaldehydlösung unter Zusatz einer geringen Menge konz. H_2SO_4 30 Min. zum Sieden erhitzt; beim Stehenlassen über Nacht erhält man farblose Kristalle. Ausbeute 40 % d. Th. Schmp. 258° (aus Methanol). Rote Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

$C_9H_8O_4S_2$ (244,28)

Ber. C 44,12 % H 3,31 %

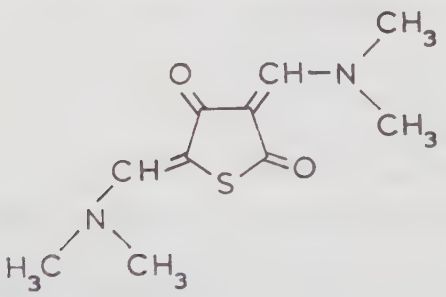
Gef. C 44,46 % H 3,50 %

UV (Methanol): λ_{max} = 266, 233 nm

IR (KBr): 3190, 2960, 1640 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 8.3-7.6 (s, 2H, verbreitert, austauschbar);
3.92 (s, 4H); 3.0 (s, 2H)

14. 3,5-Bis-(dimethylaminomethylen)-tetrahydrothiophen-2,4-dion (14)



9 wird mit überschüssigem N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal (DMFA) unter Zusatz einer geringen Menge Dimethylformamid bis zur Lösung erwärmt und kurz zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten fallen rote Kristalle aus. Ausbeute 40 % d. Th. Schmp. 186-187° (aus Äthanol).

$C_{10}H_{14}N_2O_2S$ (226,28)

Ber. C 53,01 % H 6,23 % N 12,40 %

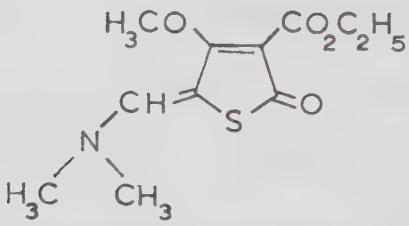
Gef. C 53,00 % H 6,03 % N 12,31 %

UV (Methanol): λ_{max} = 332 nm

IR (KBr): 2920, 1670, 1625 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): siehe Abb. 7

15. 5-Dimethylaminomethylen-4-methoxy-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (15)



Herstellung erfolgt analog 14 aus 7 und N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal. Rote Kristalle. Ausbeute 25 %. Schmp. 98° (aus Methanol).

$C_{11}H_{15}NO_4S$ (257,30)

Ber. C 51,58 % H 5,83 % N 5,46 %

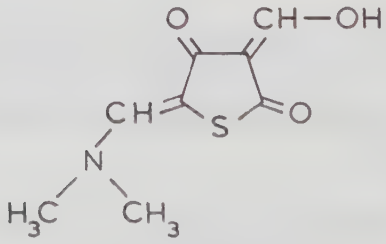
Gef. C 51,10 % H 5,69 % N 5,44 %

UV (Methanol): λ_{max} = 382, 220 nm

IR (KBr): 2950, 1710, 1618 (Schulter) cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 7.81 (s, 1H); 4.2 (q, 2H, I = 7Hz);
3.9 (s, 3H); 3.25 (s, 6H); 1.22 (t, 3H, I = 7Hz)

16. 5-Dimethylaminomethylen-3-hydroxymethylen-tetrahydrothiophen-2,4-dion (16)



1,0 g 14 werden in 50 ml 0,5 N äthanolischer Natronlauge bis zur völligen Lösung gerührt. Beim Ansäuern mit verd. Salzsäure fällt ein ockerfarbenes amorphes Pulver aus. Ausbeute 60 % d. Th. Schmp. 167° (aus Methanol). Blaugrüne Eisen(III)-

chlorid-Reaktion.

$C_8H_9NO_3S$ (201,20)

Ber. C 48,61 % H 4,51 % N 6,98 %

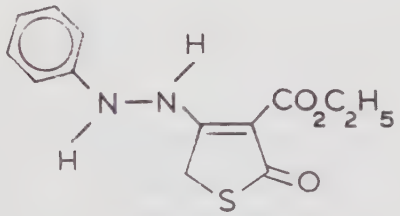
Gef. C 48,57 % H 4,48 % N 6,98 %

UV (Methanol): λ_{max} = 380, 288 nm

IR (KBr): 2930, 1663, 1630, 1600 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 9.12 (s, 2H, davon 1H austauschbar);
8.0 (s, 1H); 3.13 (s, 6H)

17. 2-Oxo-4-phenylhydrazino-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (18)



Die Methoxylverbindung 7 wird 15 Min. lang mit der äquimolaren Menge Phenylhydrazin in Äthanol erhitzt. Beim Erkalten erhält man gelbe Kristalle vom Schmp. 200° (aus Methanol). Ausbeute 30 % d. Th.

$C_{13}H_{14}N_2O_3S$ (278,21)

Ber. C 56,23 % H 5,07 % N 10,00 %

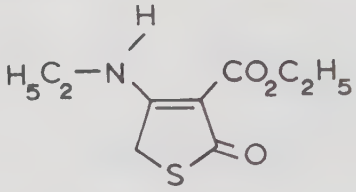
Gef. C 56,21 % H 5,12 % N 10,31 %

UV (Methanol): λ_{max} = 288, 243 nm

IR (KBr): 3270, 3100, 2950, 1650 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 10.45 (s, 1H, schnell austauschbar);
8.3 (s, 1H, langsam austauschbar);
7.24-6.7 (m, 5H); 4.28 (q, 2H, I = 7Hz);
4.22 (s, 2H); 1.25 (t, 3H, I = 7Hz)

18. 4-Äthylamino-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (19)



Herstellung erfolgt analog 18 aus 7 aus Äthylamin. Farblose Kristalle. Ausbeute 30 % d. Th. Schmp. 92° (aus Methanol). Blaue Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

$C_9H_{13}NO_3S$ (215,16)

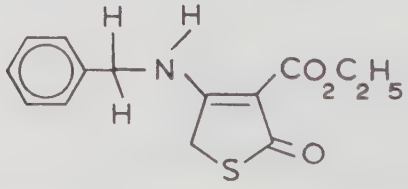
Ber.	C 50,10 %	H 6,04 %	N 6,50 %	S 14,85 %
Gef.	C 50,10 %	H 5,94 %	N 6,41 %	S 14,74 %

UV (Methanol): λ_{max} = 285, 246 nm

IR (KBr): 3240, 2970, 2930, 1690, 1655 (Schulter) cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 9.1 (s, 1H, verbreitert, austauschbar);
4.27 (s, 2H); 4.2 (q, 2H, I = 7Hz);
3.36 (q, 2H, I = 7Hz); 1.22 (t, 6H, I = 7Hz)

19. 4-Benzylamino-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (20)



Herstellung erfolgt analog 18 aus 7 und Benzylamin. Gelbliche Kristalle. Ausbeute 60 % d. Th. Schmp. 120,5° (aus Äthanol).

$C_{14}H_{15}NO_3S$ (277,31)

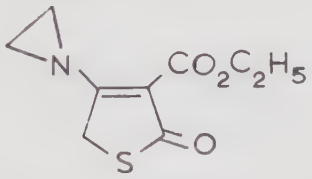
Ber.	C 60,80 %	H 5,45 %	N 5,08 %	S 11,01 %
Gef.	C 60,83 %	H 5,46 %	N 5,25 %	S 11,44 %

UV (Methanol): λ_{max} = 290, 238 nm

IR (KBr): 3260, 3010-2915 ($-CH_2-$), 1655, 1650, 1575 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 9.5 (s, 1H, verbreitert, langsam austauschbar); 7.43 (s, 5H); 4.7 (d, 2H, nach D_2O-Zugabe =s); 4.3 (s, 2H); 4.2 (q, 2H, I = 7Hz); 1.23 (t, 3H, I = 7Hz)

20. 4-Aziridino-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (21)



Herstellung erfolgt analog 18 aus 7 und Aziridin. Farblose Kristalle. Ausbeute 45 % d. Th. Schmp. 93° (aus Methanol)

$C_9H_{11}NO_3S$ (213,24)

Ber. C 50,81 % H 5,17 % N 6,59 %

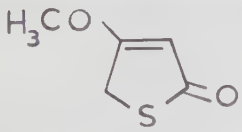
Gef. C 50,54 % H 5,17 % N 6,64 %

UV (Methanol): λ_{max} = 290, 252 nm

IR (KBr): 2990 ($-CH_2-$), 1720, 1655, 1580 (Schulter) cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 4.21 (q, 2H, I = 7Hz); 4.2 (s, 2H); 2.5 (s, 4H); 1.24 (t, 3H, I = 7Hz)

21. 4-Methoxy-2,5-dihydrothiophen-2-on (22)



Herstellung erfolgt analog 7 aus 9 und Diazomethan. Farblose Kristalle. Ausbeute 80 % d. Th. Schmp. 70° (aus Äthanol).

$C_5H_6O_2S$ (120,16)

Ber. C 46,30 % H 4,64 %

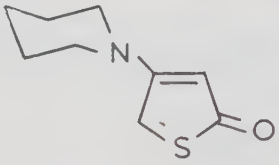
Gef. C 46,24 % H 4,65 %

UV (Methanol): λ_{max} = 234 nm

IR (KBr): 3090, 2950, 2920, 1660, 1600 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 5.75 (s, 1H); 4.11 (s, 2H); 3.9 (s, 3H)

22. 4-Piperidino-2,5-dihydrothiophen-2-on (23)



Der Methyläther 22 wird 20 Min. lang mit der äquimolaren Menge Piperidin in Methanol erhitzt. Die Ausbeute kann durch Zugabe von 0,5 g Quecksilber(II)-chlorid erhöht werden. Gelbe Kristalle vom Schmp. 89° (aus Methanol). Ausbeute 30 % d. Th.

$C_9H_{13}NOS$ (183,27)

Ber. C 59,90 % H 7,18 % N 7,61 %

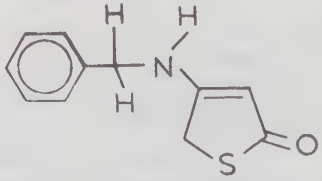
Gef. C 59,61 % H 7,47 % N 7,50 %

UV (Methanol): λ_{max} = 298, 239 nm

IR (KBr): 2930, 2860, 1639 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): δ 5.15 (s, 1H); 3.9 (s, 2H); 3.42-3.1 (m, 4H); 1.8-1.4 (m, 6H)

23. 4-Benzylamino-2,5-dihydrothiophen-2-on (24)



Herstellung erfolgt analog 23 aus 22 und Benzylamin. Ausbeute 30 % d. Th. Gelbliche Kristalle vom Schmp. 185° (aus Äthanol).

$C_{11}H_{11}NOS$ (205,25)

Ber. C 64,61 % H 5,40 % N 6,84 %

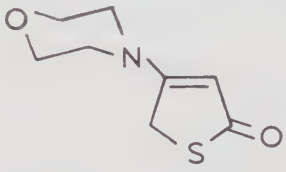
Gef. C 64,70 % H 5,44 % N 6,47 %

UV (Methanol): λ_{max} = 290 nm

IR (KBr): 3240, 3050, 2850, 1630 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 8.2 (s, 1H, verbreitert, austauschbar);
7.35 (s, 5H); 5.0 (s, 1H); 4.29 (d, 2H, nach D_2O-Zugabe = s);
4.0 (s, 2H)

24. 4-Morpholino-2,5-dihydrothiophen-2-on (25)



Herstellung erfolgt analog 23 aus 22 und Morpholin. Farbloses Pulver. Ausbeute 30 % d. Th. Schmp. 132-33° (aus Äthanol).

$C_8H_{11}NO_2S$ (185,21)

Ber. C 51,81 % H 5,91 % N 7,58 % S 17,38 %

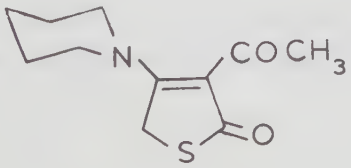
Gef. C 51,83 % H 5,91 % N 7,46 % S 17,39 %

UV (Methanol): λ_{max} = 298 nm

IR (KBr): 3065, 2840, 1655 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): δ 5.28 (s, 1H); 4.05 (s, 2H); 4.0-3.65 (m, 4H); 3.6-3.25 (m, 4H)

25. 3-Acetyl-4-piperidino-2,5-dihydrothiophen-2-on (26)



Herstellung erfolgt analog 18 aus 8 und Piperidin. Ausbeute 40 % d. Th. Gelbliche Kristalle vom Schmp. 105° (aus Methanol).

$C_{10}H_{15}NO_2S$ (225,23)

Ber. C 58,90 % H 6,67 % N 6,21 %

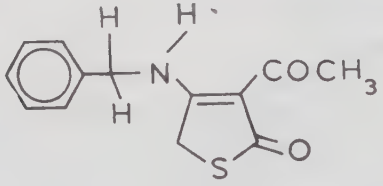
Gef. C 59,21 % H 6,53 % N 5,85 %

UV (Methanol): λ_{max} = 312, 253 nm

IR (KBr): 2940, 1650, 1615 (Schulter) cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): δ 3.6 (s, 2H); 3.6-3.3 (m, 4H); 2.2 (s, 3H); 1.8-1.5 (m, 6H)

26. 3-Acetyl-4-benzylamino-2,5-dihydrothiophen-2-on (27)



a) Herstellung erfolgt analog 18 aus 8 und Benzylamin. Ausbeute 50 % d. Th. Schmp. 128° (aus Methanol).

b) Dieselbe Verbindung entsteht aus 26 durch 20-minütiges Erhitzen mit äquimolarer Menge Benzylamin in Äthanol. Ausbeute 70 % d. Th. Schmp. 129° (aus Methanol).

$C_{13}H_{13}NO_2S$ (247,22)

Ber. C 63,70 % H 5,32 % N 5,70 %

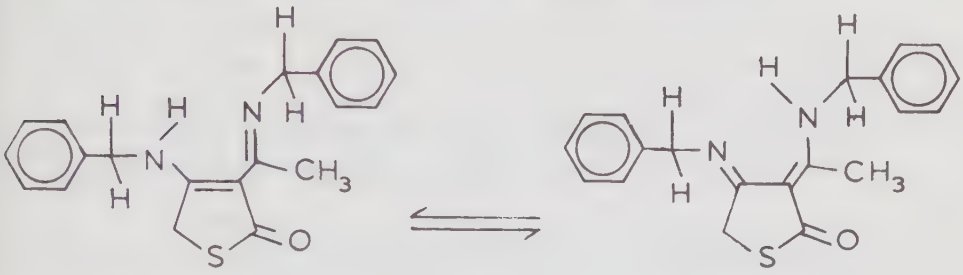
Gef. C 64,01 % H 5,39 % N 5,22 %

UV (Methanol): λ_{max} = 293 (Schulter), 236 (Schulter) nm

IR (KBr): 3150, 2913, 1663, 1655, 1595 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): siehe Abb. 8

27. 3-(2-Aza-1-phenyl-but-2-en-3-yl)-4-benzylamino-2,5-dihydrothiophen-2-on (28)



2,47 g (0,01 Mol) 27 werden mit der äquimolaren Menge Benzylamin in Äthanol 30 Min. erhitzt. Man erhält gelbe Kristalle vom Schmp. 102-103° (aus Methanol). Ausbeute 40 % d. Th.

$C_{20}H_{20}N_2OS$ (336,37)

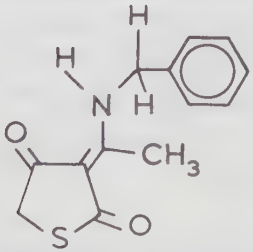
Ber. C 71,61 % H 5,98 % N 8,47 %

Gef. C 72,24 % H 5,91 % N 8,41 %

UV (Methanol): λ_{max} = 299, 274, 238 nm

IR (KBr): 3160, 3030, 2920, 1663, 1595, 1568 cm^{-1}

28. 3-(1-Benzylamino-äthyliden)-tetrahydrothiophen-2,4-dion (29)



1 wird in äthanolischer Lösung mit der äquimolaren Menge Benzylamin kurz aufgekocht. Beim Abkühlen scheiden sich farblose Kristalle vom Schmp. 93° (aus Methanol) ab. Ausbeute 60 % d. Th.

$C_{13}H_{13}NO_2S$ (247,22)

Ber. C 63,70 % H 5,32 % N 5,70 %

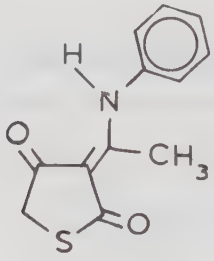
Gef. C 63,35 % H 5,70 % N 5,68 %

UV (Methanol): λ_{max} = 308, 260 nm

IR (KBr): 2950, 1655, 1640, 1600 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): δ 12.3 (1H, angehobene Grundlinie, austauschbar); 7.3 (s, 5H); 4.53 (d, 2H, nach D_2O-Zugabe = s); 3.65 (s, 2H); 2.5 (s, 3H)

29. 3-(1-Anilino-äthyliden)-tetrahydrothiophen-2,4-dion (30)



Herstellung erfolgt analog 29 aus 1 und Anilin. Gelbe Kristalle vom Schmp. 189° (aus Methanol). Ausbeute 60 % d. Th.

$C_{12}H_{11}NO_2S$ (233,29)

Ber. C 62,01 % H 4,75 % N 6,03 %

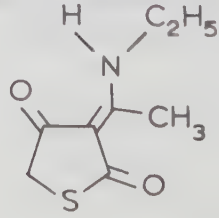
Gef. C 62,10 % H 5,12 % N 6,10 %

UV (Methanol): λ_{max} = 320, 260 nm

IR (KBr): 2980, 2920, 1650, 1600, 1580 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): δ 13.56 (s, 1H, langsam austauschbar); 7.55-6.9 (m, 5H); 3.78 (s, 2H); 2.5 (s, 3H)

30. 3-(1-Äthylamino-äthyliden)-tetrahydrothiophen-2,4-dion (31)



Herstellung erfolgt analog 29 aus 1 und Äthylamin. Gelbe Kristalle vom Schmp. 149° (aus Methanol). Ausbeute 60 % d. Th.

$C_8H_{11}NO_2S$ (185,25)

Ber. C 51,80 % H 5,95 % N 7,60 %

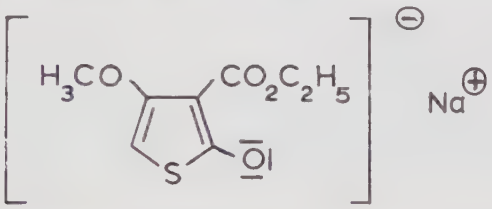
Gef. C 52,40 % H 6,19 % N 7,43 %

UV (Methanol): λ_{max} = 305, 261 nm

IR (KBr): 2980, 2920, 1640, 1600, 1580 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): δ 12.36-11.36 (angehobene Grundlinie); 3.6 (s, 2H); 3.45 (q, 2H, I = 7Hz); 2.48 (s, 3H); 1.2 (t, 3H, I = 7Hz)

31. Natriumsalz von 2-Hydroxy-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäureäthylester (32)



2.02 g (0.01 Mol) 7 werden in 20 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe einer frisch bereiteten Natriummethylatlösung (0,3 g Na in 30 ml Methanol) fällt schlagartig ein gelber Niederschlag aus. Ausbeute quantitativ. Zers. > 300° nach Reinigung über Avicel-Cellulose Merck. Blaue Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

$C_8H_9O_4SNa$ (224,19)

Ber. C 42,91 % H 4,04 %

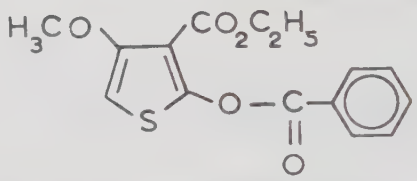
Gef. C 42,19 % H 4,04 %

UV (Methanol): λ_{max} = 240 nm

IR (KBr): siehe Abb. 11

NMR (d_6DMSO): siehe Abb. 10

32. 2-Hydroxybenzoyl-4-methoxy-thiophen-3-carbonsäureäthylester (33)



Zu 2,24 g (0,01 Mol) 32 in 20 ml Dioxan fügt man unter Rühren 1,40 g (0,01 Mol) Benzoylchlorid und rührt 12 h bei Raumtemperatur. Nach Zugabe von 50 ml Wasser fällt ein gelbes Öl aus, das alsbald durchkristallisiert. Ausbeute 30 % d. Th.

Schmp. 83° (aus Methanol).

$C_{15}H_{14}O_5S$ (306,32)

Ber. C 59,12 % H 4,61 %

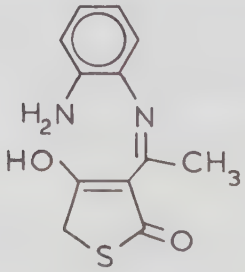
Gef. C 59,00 % H 4,64 %

UV (Methanol): λ_{max} = 235 nm

IR (KBr): siehe Abb. 13

NMR (d_6DMSO): siehe Abb. 12

33. 3-[1-(2-Amino-phenylimino)-äthyl]-4-hydroxy-2,5-dihydrothiophen-2-on (34)



Herstellung erfolgt analog 29 aus 1 und o-Phenylendiamin. Gelbe Kristalle vom Schmp. 176° (Zers.) (aus Methanol). Ausbeute 60 % d. Th. Rote Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

$C_{12}H_{12}N_2O_2S$ (248,28)

Ber. C 58,25 % H 4,84 % N 11,28 %

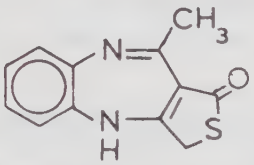
Gef. C 58,50 % H 5,05 % N 11,17 %

UV (Methanol): λ_{max} = 305, 240 nm

IR (KBr): 3590, 3300, 2910, 1638, 1600, 1575 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 12.8 (s, 1H, austauschbar); 7.3-6.5 (m, 4H); 5.37 (s, 2H, verbreitert, austauschbar); 3.88 (s, 2H); 2.2 (s, 3H)

34. 10-Oxo-2,10-dihydrothieno-[6,7-c]-9-methylbenzo[2,3]-3H-1,4-diazepin (35)



2,0 g 34 werden in 30 ml Eisessig ca. 5 Min. erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Lösung im Vakuum eingeengt und anschließend über Nacht in den Eisschrank gestellt. Das Rohkristallisat wird abfiltriert und nach Waschen mit verdünntem Alkohol aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute gering. Schmp. 197°. Keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

$C_{12}H_{10}N_2OS$ (230,27)

Ber. C 62,63 % H 4,36 % N 12,15 %

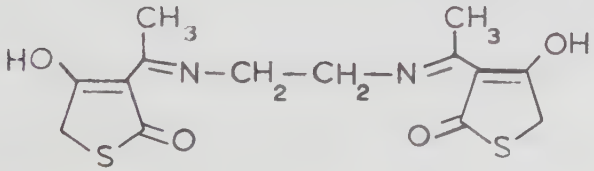
Gef. C 62,45 % H 4,27 % N 12,14 %

UV (Methanol): λ_{max} = 308, 240 nm

IR (KBr): 3290, 2900, 1650, 1600 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 7.3-6.42 (m, 4H); 5.38 (s, 1H, austauschbar); 3.84 (s, 2H); 2.4 (s, 3H)

35. 2,7-Bis-(4-hydroxy-2-oxo-2,5-dihydrothien-3-yl)-3,6-diaza-octadien-2,6 (36)



1,0 g 1 werden mit 15,0 g Äthylendiamin versetzt. Die Lösung erwärmt sich dabei und färbt sich tiefrot. Aus der noch heißen Reaktionslösung kristallisiert das Produkt in großer Reinheit aus. Ausbeute 50 % d. Th. Farblose Kristalle vom Schmp. 260° (aus Methanol). Rote Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

$C_{14}H_{16}N_2O_4S_2$ (340,42)

Ber. C 49,40 % H 4,73 % N 8,27 %

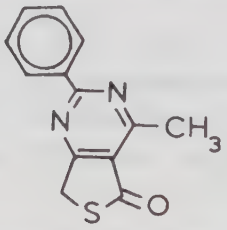
Gef. C 49,41 % H 4,65 % N 8,59 %

UV (Methanol): λ_{max} = 297, 263 nm

IR (KBr): 3200, 2970, 2920, 1650, 1590 cm^{-1}

NMR (DMF): δ 13.58 (s, 2H, austauschbar); 3.2 (s, 4H); 2.5 (s, 6H)

36. 6-Merkaptomethyl-4-methyl-2-phenyl-pyrimidin-5-carbonsäure-thiolacton (38)



1,72 g (0,01 Mol) 8 werden zu 0,01 Mol Benzamidin in 30 ml Methanol gegeben und 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Aus der Lösung fällt beim Abkühlen ein gelber Niederschlag aus.

Gelbe Kristalle. Schmp. 148°C (aus Methanol). Ausbeute 40 % d. Th.

$C_{13}H_{10}N_2OS$ (242,29)

Ber. C 64,61 % H 4,17 % N 11,57 %

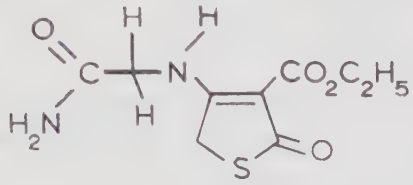
Gef. C 64,54 % H 4,30 % N 11,53 %

UV (Methanol): λ_{max} = 280-300 nm

IR (KBr): 2960, 2920, 1718, 1690 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): siehe Abb. 14

37. 4-(Carboxamidomethyl-amino)-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (40)



Herstellung erfolgt analog 18 aus 8 und Glycinamid · HCl. Farblose Kristalle vom Schmp. 244° (aus Methanol). Ausbeute 50 % d. Th.

$C_9H_{12}N_2O_4S$ (244,25)

Ber. C 44,29 % H 4,79 % N 11,43 %

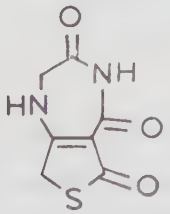
Gef. C 43,86 % H 5,05 % N 10,94 %

UV (Methanol): λ_{max} = 284, 243 nm

IR (KBr): 3405, 3200, 2960, 1715 (Schulter), 1650 (Schulter), 1578 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 9.66 (s, 1H, austauschbar); 7.7 (s, 1H, austauschbar); 7.2 (s, 1H, austauschbar); 4.1 (q, 2H, I = 7Hz); 4.13 (d, 2H, nach D_2O-Zugabe = s); 1.1 (t, 3H, I = 7Hz)

38. 8-Oxo-2,8-dihydrothieno-[6,7-c]-3H,6H-1,4-diazepin-5,7-dion (41)



2,44 g (0,01 Mol.) 40 in 30 ml DMSO lösen und nach Zugabe einer frisch hergestellten äthanolischen Natrium-Äthylatlösung (0,35 g Na auf 30 ml Äthanol) 15 Min. unter Rückfluß erhitzen. Nach dem Erkalten säuert man vorsichtig mit 3 N Essigsäure an.

Farblose Kristalle, die sich > 300° zersetzen (aus DMSO). Ausbeute gering.

$C_7H_8N_2O_3S$ (198,16)

Ber. C 42,41 % H 3,03 % N 13,92 %

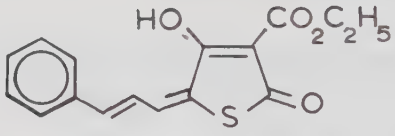
Gef. C 42,66 % H 3,06 % N 13,92 %

UV (Methanol): λ_{max} = 261, 245 nm

IR (KBr): 3220, 3078, 2970, 2930, 1710, 1680, 1590 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 11.32 (s, 1H, austauschbar); 4.2 (s, 2H); 4.05 (s, 2H): 2.36 (s, 1H, austauschbar)

39. 5-Cinnamyliden-4-hydroxy-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (42)



Man leitet HCl-Gas in eine Suspension von 1,88 g (0,01 Mol) 3 und 1,32 g (0,01 Mol) Zimtaldehyd in 50 ml Äthanol. Nach etwa 20 Min. färbt sich die Lösung gelb, es beginnt eine flockige Abscheidung. Man läßt vor dem Absaugen 1 h stehen und kristallisiert das getrocknete Rohprodukt aus Acetonitril um.

Ausbeute 80 % d. Th. Gelbe Nadeln vom Schmp. 175-76° (Lit.: 175°). Rote Eisen-(III)-chlorid-Reaktion.

$C_{16}H_{14}O_4S$ (302,34)

Ber. C 63,51 % H 4,67 %

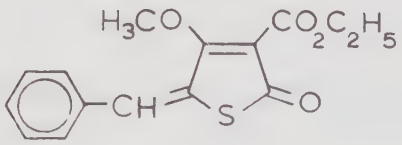
Gef. C 63,80 % H 4,56 %

UV (Methanol): λ_{max} = 370, 248 nm

IR (KBr): 2970, 1695, 1635, 1582 (Schulter), 1530 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 8.68 (s, 1H, austauschbar); 7.8-6.8 (m, 8H); 4.3 (q, 2H, I = 7Hz): 1.3 (t, 3H, I = 7Hz)

40. 5-Benzyliden-4-methoxy-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (43)



Herstellung erfolgt analog 7 aus 5 und Diazomethan. Ausbeute 80 % d. Th. Gelbe Kristalle vom Schmp. 64° (aus Äthanol).

$C_{15}H_{14}O_4S$ (290,32)

Ber. C 62,20 % H 4,87 %

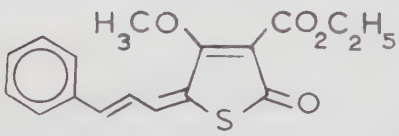
Gef. C 62,20 % H 4,93 %

UV (Methanol): λ_{max} = 345 nm

IR (KBr): 2980, 1728, 1660, 1605, 1588 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 7.72 (s, 1H); 7.7-7.4 (m, 5H); 4.33 (q, 2H, I = 7Hz); 4.15 (s, 3H); 1.3 (t, 3H, I = 7Hz)

41. 5-Cinnamyliden-4-methoxy-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (44)



Herstellung analog 7 aus 42 und Diazomethan. Ausbeute 40 % d. Th. Schmp. 112° (aus Äthanol). Gelbe Kristalle.

$C_{17}H_{16}O_4S$ (316,35

Ber. C 66,01 % H 5,08 %

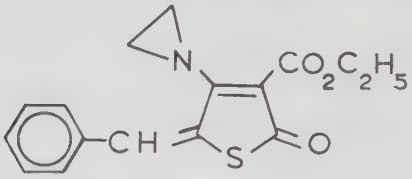
Gef. C 66,06 % H 5,10 %

UV (Methanol): λ_{max} = 382 nm

IR (KBr): 2950, 1680 (Schulter), 1600, 1565 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 7.65-6.7 (m, 8H); 4.2 (q, 2H, I = 7Hz); 4.0 (s, 3H); 1.18 (t, 3H, I = 7Hz)

42. 4-Aziridino-5-benzyliden-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (45)



2,90 g (0,01 Mol) 43 werden mit 0,86 g (0,01 Mol) Aziridin in 10 ml Äthanol unter gelegentlichem Umschwenken 12 h im Eisschrank stehengelassen. Gelbe Kristalle vom Schmp. 93° (aus Methanol). Ausbeute 60 % d. Th.

$C_{16}H_{15}NO_3S$ (301,36)

Ber. C 63,80 % H 5,03 % N 4,66 %

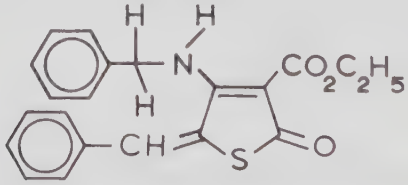
Gef. C 64,18 % H 5,16 % N 4,96 %

UV (Methanol): λ_{max} = 350 nm

IR (KBr): 2980, 2930, 1690, 1667 (Schulter), 1600 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 7.95 (s, 1H); 7.8-7.4 (m, 5H); 4.33 (q, 2H, I = 7Hz); 2.7 (s, 4H); 1.34 (t, 3H, I = 7Hz)

43. 4-Benzylamino-5-benzyliden-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (46)



Herstellung erfolgt analog 45 aus 43 und Benzylamin. Gelbe Kristalle. Schmp. 127° (aus Äthanol). Ausbeute 65 % d. Th.

$C_{21}H_{19}NO_3S$ (365,40)

Ber. C 69,01 % H 5,21 % N 3,84 % S 8,74 %

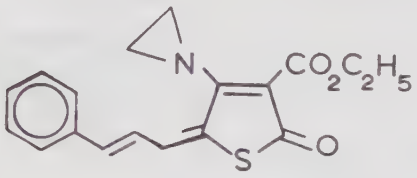
Gef. C 68,75 % H 5,03 % N 3,84 % S 8,73 %

UV (Methanol): λ_{max} = 345 nm

IR (KBr): 3200, 3030, 3015, 2975, 1680 (Schulter), 1660 (Schulter), 1600, 1560 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 9.45 (s, 1H, verbreitert, austauschbar); 7.85 (s, 1H); 7.7-7.3 (m, 5H); 4.95 (d, 2H, nach D_2O-Zugabe = s); 4.15 (q, 2H, I = 7Hz); 1.15 (t, 3H, I = 7Hz)

44. 4-Aziridino-5-cinnamyliden-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (47)



Herstellung erfolgt analog 45 aus 44 und Aziridin. Ausbeute 70 % d. Th. Gelbe Kristalle vom Schmp. 176° (aus Methanol).

$C_{18}H_{17}NO_3S$ (327,40)

Ber. C 66,12 % H 5,24 % N 4,29 %

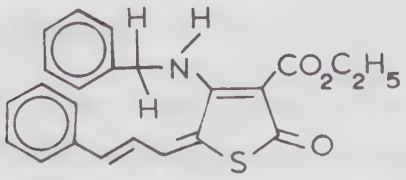
Gef. C 66,12 % H 5,19 % N 4,42 %

UV (Methanol): λ_{max} = 392 nm

IR (KBr): 3060, 3030, 2970, 1700, 1660, 1605 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): δ 7.65-7.2 (m, 5H); 7.08-6.8 (2d, 4H, I = 3Hz); 4.42 (q, 2H, I = 7Hz); 2.55 (s, 4H); 1.36 (t, 3H, I = 7Hz)

45. 4-Benzylamino-5-cinnamyliden-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (48)



Herstellung erfolgt analog 45 aus 44 und Benzylamin. Ausbeute 60 % d. Th. Gelbe Kristalle. Schmp. 178° (aus Acetonitril).

$C_{23}H_{21}NO_3S$ (391,31)

Ber. C 70,05 % H 5,63 % N 3,56 % S 8,18 %

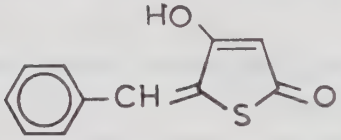
Gef. C 69,66 % H 5,46 % N 3,56 % S 7,97 %

UV (Methanol): λ_{max} = 380, 250 nm

IR (KBr): 2978, 1680, 1648, 1590 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 9.5 (s, 1H, verbreitert, austauschbar);
7.8-6.8 (m, 8H); 4.95 (d, 2H, nach D_2O-Zugabe = s);
4.18 (q, 2H, I = 7Hz); 1.22 (t, 3H, I = 7Hz)

46. 5-Benzyliden-4-hydroxy-2,5-dihydrothiophen-2-on (49)



5,0 g 5 werden in einer Mischung aus 50 ml Eisessig und 5 ml konz. Salzsäure 1 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten fügt man bis zur Bildung eines gelben Niederschlages Wasser zu. Ausbeute 70 % d. Th. Gelbes Pulver. Schmp. 166° (aus Methanol/Wasser). Rote Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

$C_{11}H_8O_2S$ (204,23)

Ber. C 65,01 % H 3,96 %

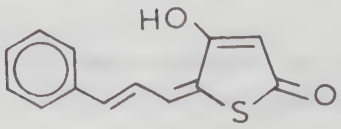
Gef. C 65,40 % H 4,05 %

UV (Methanol): λ_{max} = 323 (Schulter), 233 nm

IR (KBr): 3100, 1640, 1605, 1545 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 11.36 (angehobene Grundlinie, 1H, austauschbar);
7.76-7.3 (m, 6H); 5.6 (s, 1H)

47. 5-Cinnamyliden-4-hydroxy-2,5-dihydrothiophen-2-on (50)



Herstellung erfolgt analog 49 aus 42 und Eisessig/HCl. Ausbeute 60 % d. Th. Gelbes kristallines Pulver. Schmp. 184° (aus Methanol/Wasser). Rote Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

$C_{13}H_{10}O_2S$ (230,29)

Ber. C 68,21 % H 4,37 %

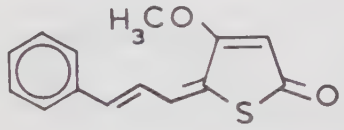
Gef. C 68,30 % H 4,51 %

UV (Methanol): λ_{max} = 360 nm

IR (KBr): 3010, 1628, 1603 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 12.66 (angehobene Grundlinie, 1H, austauschbar); 7.8-6.7 (m, 8H); 5.6 (s, 1H)

48. 5-Cinnamyliden-4-methoxy-2,5-dihydrothiophen-2-on (51)



Herstellung erfolgt analog 7 aus 50 und Diazomethan. Orangefarbene Kristalle vom Schmp. 108° (aus Methanol), Ausbeute 40 % d. Th.

$C_{14}H_{12}O_2S$ (244,21)

Ber. C 69,21 % H 4,91 %

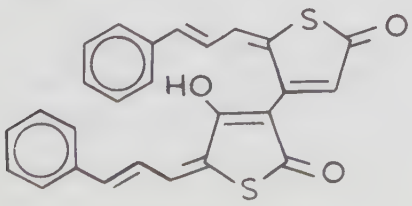
Gef. C 69,43 % H 4,83 %

UV (Methanol): λ_{max} = 365, 265 nm

IR (KBr): 3070, 1665, 1610, 1580 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 7.8-6.6 (m, 8H); 5.98 (s, 1H); 4.03 (s, 3H)

49. 3-(5-Cinnamyliden-2-oxo-2,5-dihydrothien-4-yl)-5-cinnamyliden-4-hydroxy-2,5-dihydrothiophen-2-on (53)



2,0 g 50 werden in einem Gemisch aus 30 ml Eisessig und 3 ml konz. HCl 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten fallen orangefarbene Kristalle vom Schmp. 252° (aus DMSO) aus. Ausbeute quantitativ.

$C_{26}H_{18}O_3S_2$ (442,55)

Ber. C 71,02 % H 4,15 %

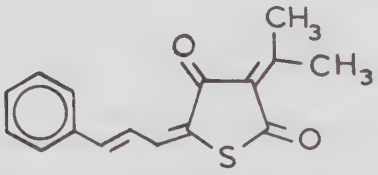
Gef. C 71,30 % H 4,39 %

UV (Methanol): λ_{max} = 360 nm

IR (KBr): 1620, 1580 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 11.58 (s, 1H, austauschbar); 7.7-6.7 (m, 16H); 5.4 (s, 1H)

50. 5-Cinnamyliden-3-isopropyliden-tetrahydrothiophen-2,4-dion (54)



2,0 g 50 werden mit 20 ml Aceton bis zur klaren Lösung erhitzt. Beim Erkalten fallen gelbe Kristalle aus. Ausbeute quantitativ. Schmp. 161-62° (aus DMF).

$C_{16}H_{14}O_2S$ (270,34)

Ber. C 71,21 % H 5,23 % S 11,83 %

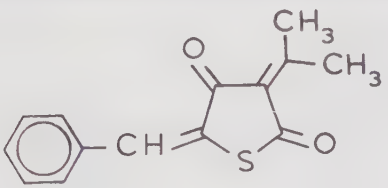
Gef. C 69,85 % H 5,55 % S 11,71 %

UV (Methanol): λ_{max} = 349 nm

IR (KBr): 3030, 1685, 1660 (Schulter) 1605 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): siehe Abb. 16

51. 5-Benzyliden-3-isopropyliden-tetrahydrothiophen-2,4-dion (55)



Die Herstellung erfolgt aus 49 durch einstündiges Erhitzen in Aceton/HCl (9 + 1). Gelbe Kristalle vom Schmp. 150° (aus Acetonitril).

$C_{14}H_{12}O_2S$ (244,30)

Ber. C 69,01 % H 4,94 %

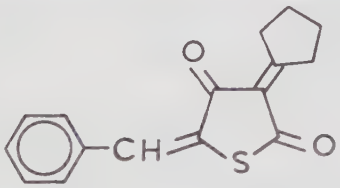
Gef. C 69,01 % H 4,74 %

UV (Methanol): λ_{max} = 330 nm

IR (KBr): 1698, 1665 (Schulter), 1585 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): δ 7.64 (s, 1H); 7.5-7.1 (m, 5H);
2.6 (s, 3H); 2.45 (s, 3H)

52. 5-Benzyliden-3-cyclopentyliden-tetrahydrothiophen-2,4-dion (56)



2,04 g (0,01 Mol) 49 und 0,84 g (0,01 Mol) Cyclopentanon werden mit 0,1 g p-Toluolsulfonsäure in 50 ml Xylol am Wasserabscheider erhitzt, bis kein Wasser mehr übergeht. Die Lösung wird zweimal mit gesättigter Hydrogencarbonatlösung, dann mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird zur Kristallisation mit etwas Äther versetzt und stehengelassen. Man gewinnt nach einigen Tagen gelbe Kristalle, die bei 154-55° schmelzen (aus Acetonitril). Ausbeute 50 % d. Th.

$C_{16}H_{14}O_2S$ (270,33)

Ber. C 71,00 % H 5,21 %

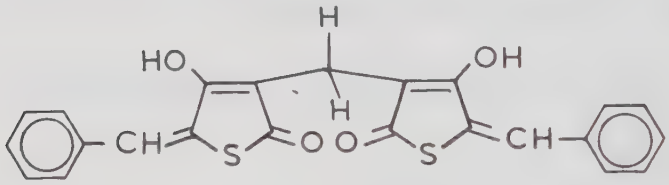
Gef. C 70,96 % H 4,99 %

UV (Methanol): λ_{max} = 328 nm

IR (KBr): 2940, 1700, 1665, 1585 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 7.8-7.3 (m, 6H); 2.6-2.3 (m, 2H); 1.9-1.3 (m, 6H)

53. 3,3'-Methylenbis-(5-benzyliden-4-hydroxy-2,5-dihydrothiophen-2-on) (57)



Herstellung erfolgt analog 13 aus 49 und Formaldehyd. Gelbes Pulver. Ausbeute 30 % d. Th. Schmp. 270° (Zers.) (aus Acetonitril).

$C_{13}H_{16}O_4S_2$ (420,49)

Ber. C 65,71 % H 3,83 %

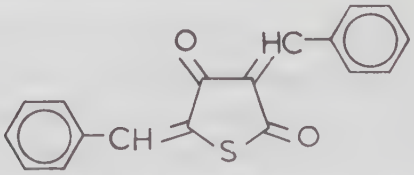
Gef. C 65,39 % H 3,62 %

UV (Methanol): λ_{max} = 335 nm

IR (KBr): 3300, 2935, 1665, 1615 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 8.2-7.3 (m, 12H); 3.46 (s, 2H)

54. 3,5-Di-benzyliden-tetrahydrothiophen-2,4-dion (58)

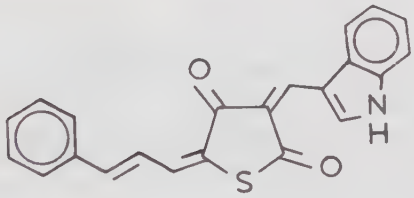


a) Herstellung erfolgt analog 5 a) aus 1,16 g (0,01 Mol) 9 und 2,12 g (0,02 Mol) Benzaldehyd. Ausbeute 30 % d. Th. Schmp. 194° (aus Äthanol).

b) Herstellung erfolgt analog 5 a) aus 2,04 g (0,01 Mol) 49 und 1,06 g (0,01 Mol) Benzaldehyd. Ausbeute 70 % d. Th. Gelbe Kristalle vom Schmp. 196° (aus Äthanol).

$C_{18}H_{12}O_2S$ (292,34)
Ber. C 73,81 % H 4,31 %
Gef. C 73,60 % H 4,40 %
UV (Methanol): λ_{max} = 345 nm
IR (KBr): 3080, 1687, 1620, 1605 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$): δ 8.02-7.11 (m, 12H)

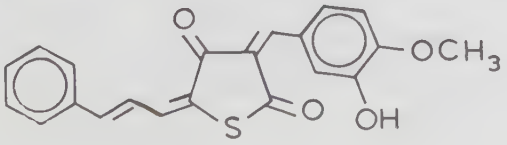
55. 5-Cinnamyliden-3-(3-indolyl-methylen)-tetrahydrothiophen-2,4-dion (59)



2,30 g (0,01 Mol) 50 werden mit einer Lösung aus 1,45 g (0,01 Mol) Indolcarbaldehyd-(3) in 50 ml Eisessig 30 Min. erhitzt. Während des Erkaltens fallen braune Kristalle aus. Ausbeute 30 % d. Th. Schmp. 257° (aus Essigester).

$C_{22}H_{14}NO_2S$ (357,36)
Ber. C 74,30 % H 4,22 % N 3,91 %
Gef. C 74,51 % H 4,36 % N 3,55 %
UV (Methanol): λ_{max} = 457, 340 nm
IR (KBr): 1670, 1640, 1605, 1560 cm^{-1}

56. 5-Cinnamyliden-3-(3-hydroxy-4-methoxy-phenyl-methylen)-tetrahydrothiophen-2,4-dion (60)



Herstellung erfolgt analog 59 aus 50 und Vanillin. Gelbbraunes Pulver. Schmp. 188° (aus Butanol). Ausbeute 30 % d. Th.

$C_{21}H_{16}O_4S$ (364,41)

Ber. C 69,91 % H 4,42 %

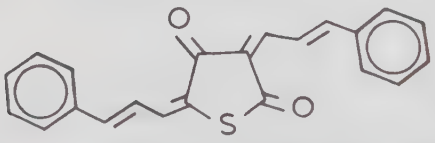
Gef. C 69,80 % H 4,71 %

UV (Methanol): λ_{max} = 450 nm

IR (KBr): 2920, 1680, 1645, 1610 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 8.76-8.36 (s, 1H, verbreitert, austauschbar); 7.8-6.8 (m, 12H); 3.85 (s, 3H)

57. 3,5-Di-cinnamyliden-tetrahydrothiophen-2,4-dion (61)



Herstellung erfolgt analog 59 aus 50 und Zimtaldehyd. Rote Kristalle vom Schmp. 204° (aus Chloroform). Ausbeute 80 % d. Th.

$C_{22}H_{16}O_2S$ (344,37)

Ber. C 76,60 % H 4,68 % S 9,31 %

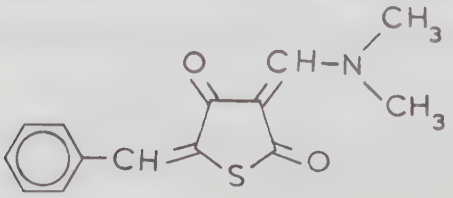
Gef. C 76,41 % H 4,62 % S 9,25 %

UV (Methanol): λ_{max} = 411 nm

IR (KBr): 3050, 3020, 1690, 1667, 1599 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 7.91-6.8 (m, 16H)

58. 5-Benzyliden-3-dimethylaminomethylen-tetrahydrothiophen-2,4-dion (62)



Die Herstellung erfolgt analog 14 aus 49 und DMFA. Ausbeute 20 % d. Th. Gelbes kristallines Pulver vom Schmp. 150° (aus DMF).

$C_{14}H_{13}NO_2S$ (259,32)

Ber. C 64,82 % H 5,42 % N 5,06 %

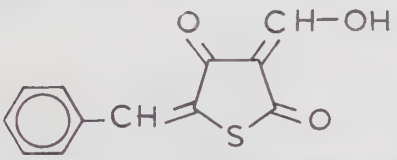
Gef. C 65,09 % H 5,28 % N 4,99 %

UV (Methanol): λ_{max} = 327 nm

IR (KBr): 2920, 1677, 1630, 1600 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): siehe Abb. 17

59. 5-Benzyliden-3-hydroxymethylen-tetrahydrothiophen-2,4-dion (63)



Herstellung erfolgt analog 16 aus 62 und Natronlauge. Ausbeute 20 % d. Th. Gelbes Pulver vom Schmp. 157° (aus Methanol/Wasser).

$C_{12}H_8O_3S$ (232,24)

Ber. C 62,21 % H 3,45 %

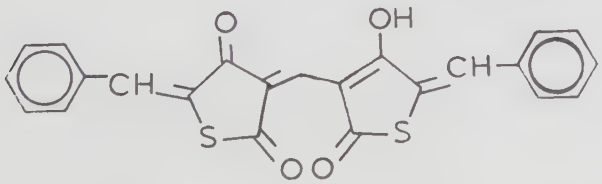
Gef. C 62,31 % H 3,53 %

UV (Methanol): λ_{max} = 332 nm

IR (KBr): 1700, 1635, 1595 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 12.44 (s, 1H, austauschbar; 9.1 (s, 1H); 7.8-7.31 (m, 6H)

60. 3-(5-Benzyliden-2,4-dioxo-tetrahydrothienyl-3-methylen)-5-benzyliden-4-hydroxy-2,5-dihydrothiophen-2-on (64)



Nebenprodukt bei Aufarbeitung von 63. Schwer löslich in Alkohol. Rote Kristalle. Schmp. 235° (aus DMSO).

$C_{23}H_{14}O_4S_2$ (418,48)

Ber. C 66,21 % H 3,38 %

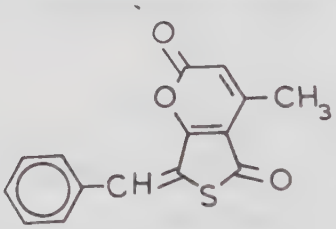
Gef. C 66,47 % H 3,78 %

UV (Methanol): λ_{max} = 456, 317 nm

IR (KBr): 1705, 1673, 1615, 1578 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 11.76 (s, 1H, austauschbar); 7.7-7.1 (m, 12H); 3.16 (s, 1H)

61. 2-Benzyliden-4-oxo-2,4-dihydrothieno-[5,6-c]-5-methyl-pyron-7 (65)



Zu der filtrierten Lösung von 1,4 g Aluminiumchlorid in 20 ml Dioxan werden 1,74 g Acetessigester gefügt. Ungeachtet der Bildung eines weißen Niederschlages wird nach Zusatz von 1,02 g (0,005 Mol) 49 zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten fallen aus der klar gewordenen Lösung gelbe Kristalle vom Schmp. 117-18° (aus Dioxan) aus. Ausbeute 15 % d. Th.

$C_{15}H_{10}O_3S$ (270,29)

Ber. C 66,82 % H 3,71 % S 11,85 %

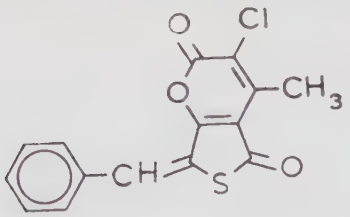
Gef. C 66,83 % H 3,93 % S 11,29 %

UV (Methanol): λ_{max} = 370 nm

IR (KBr): 1758, 1693, 1627 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 8.05 (s, 1H); 8.0-7.5 (m, 5H); 6.52 (s, 1H); 2.63 (s, 3H)

62. 2-Benzyliden-4-oxo-2,4-dihydrothieno-[5,6-c]-6-chlor-5-methyl-pyron-7 (66)



Herstellung erfolgt analog 65 aus 49 und 2-Chlor-acetessigester. Ausbeute 20 % d. Th. Gelbe Kristalle vom Schmp. 257° (aus Acetonitril). Ausbeute 20 % d. Th.

$C_{15}H_9ClO_3S$ (303,73)

Ber. C 59,60 % H 2,99 %

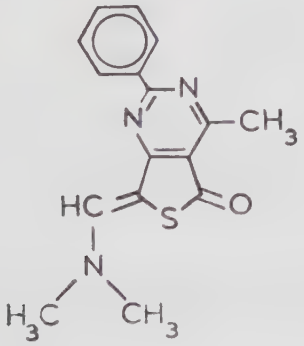
Gef. C 59,15 % H 3,04 %

UV (Methanol): λ_{max} = 377 nm

IR (KBr): 3065, 3037, 1756, 1690, 1620 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 7.7 (s, 1H); 7.6-7.1 (m, 5H); 2.4 (s, 3H)

63. 2-Dimethylaminomethylen-7-oxo-2,7-dihydrothieno-[5,6-c]-6-methyl-4-phenyl-pyrimidin (67)



Herstellung erfolgt analog 14 aus 38 und DMFA. Gelbe Kristalle vom Schmp. 190° (aus DMSO). Ausbeute 10 % d. Th.

$C_{16}H_{15}N_3OS$ (297,34)

Ber. C 63,30 % H 5,06 % N 14,16 %

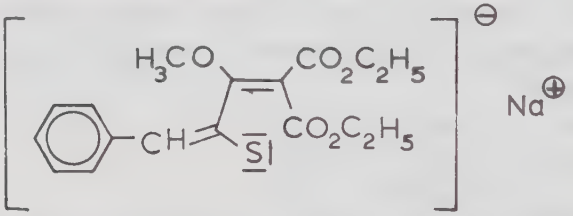
Gef. C 63,95 % H 4,87 % N 14,16 %

UV (Methanol): λ_{max} = 367, 280 nm

IR (KBr): 2930, 1626, 1545 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 8.56 (m, 2H); 7.65 (m, 3H); 3.4 (s, 6H); 2.84 (s, 3H)

64. Natriumsalz von 2-Carbonyläthoxy-4-merkapto-3-methoxy-5-phenyl-2,4-pentadiensäureäthylester (68)



Man erwärmt die Methoxylverbindung 43 mit der äquimolaren Menge Natriumäthylat in Äthanol. Dabei fällt das Salz als gelbes Pulver aus. Ausbeute quantitativ. Zers. > 300° nach Reinigung über Avicel-Cellulose Merck.

$C_{17}H_{19}O_5SNa$ (358,38)

Ber. C 56,91 % H 5,34 %

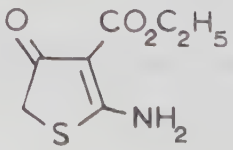
Gef. C 56,90 % H 4,71 %

UV (Methanol): λ_{max} = 344 nm

IR (KBr): 2950, 2910, 1720, 1660, 1622, 1565 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): δ 7.7-7.25 (m, 5H); 6.8 (s, 1H); 4.08 (q, 2H, I = 7Hz); 3.2 (q, 2H, I = 7Hz); 3.0 (s, 3H); 1.17 (t, 3H, I = 7Hz); 1.0 (t, 3H, I = 7Hz)

65. 2-Amino-4-oxo-4,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (69)



Herstellung erfolgt analog 1 aus Acetyl-thioglykoylchlorid und Cyanessigester. Gelbe Kristalle vom Schmp. 218° (Z.) (aus Äthanol) (Lit. 220°) (Zers.). Ausbeute gering.

$C_7H_9NO_3S$ (182,19)

Ber. C 46,01 % H 4,98 % N 7,65 % S 17,60 %

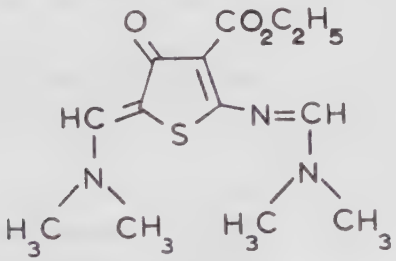
Gef. C 45,76 % H 5,05 % N 7,35 % S 17,06 %

UV (Methanol): λ_{max} = 285 nm

IR (KBr): 3220, 3060, 1610 cm^{-1}

NMR (d_6DMSO): siehe Abb. 18

66. 5-Dimethylaminomethylen-2-dimethylaminomethylen-imino-4-oxo-4,5-dihydrothiophen-3-carbonsäureäthylester (70)



Herstellung erfolgt analog 14 aus 69 und DMFA. Weinrote Kristalle vom Schmp. 194° (aus DMF). Ausbeute 50 % d. Th.

$C_{13}H_{19}N_3O_3S$ (297,36)

Ber. C 52,50 % H 6,43 % N 14,15 % S 10,81 %

Gef. C 52,16 % H 6,41 % N 13,74 % S 10,84 %

UV (Methanol): λ_{max} = 410, 265 nm

IR (KBr): 2900, 1692, 1603 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): δ 7.8 (s, 1H); 7.65 (s, 1H); 4.1 (q, 2H, I = 7Hz); 3.1 (s, 12H); 1.2 (t, 3H, I = 7Hz)

Lebenslauf

Hermann Dietrich Breternitz	geboren am 29. 9. 1943 in Ranis als Sohn des Erziehers Hugo Gerhard Breternitz und seiner Ehefrau Christa, geb. Freißler
Schulbildung	1950-1954 Volksschule Rheydt Morr
	1954-1964 Hugo-Junkers-Gymnaium Rheydt
Reifeprüfung	März 1964 in Rheydt
Berufsausbildung	
Ausbildung als Apothekerpraktikant	Bären Apotheke Rheydt Apotheker Julius Schuller
pharmazeutisches Vorexamen	März 1966 in Düsseldorf
Studium der Pharmazie	SS 1966 - WS 1968/69 Universität München
pharmazeutisches Staatsexamen	Mai 1969 in München
Kandidatenzeit	Mai 1969 - Oktober 1969 Pettenkofer Apotheke München.
Promotion	Seit Oktober 1969 in München unter Anleitung von Professor Dr. H. -D. Stachel. Seit April 1970 Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle.